

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр»
Эндокринологии**

На правах рукописи

СИТКИН

ИВАН ИВАНОВИЧ

**ИННОВАЦИОННЫЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.02 – эндокринология

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Дедов И.И.

Доктор медицинских наук,
профессор

Козлов К.Л

Москва – 2019

Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	10
 ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
1.1 Эндovasкулярная реваскуляризация артериального кровотока в лечении критической ишемии нижних конечностей	21
1.1.1. Особенности поражения магистральных артерий у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета....	22
1.1.2. Рентгенэндovasкулярное восстановление магистрального артериального кровотока при критической ишемии нижних конечностей.....	24
1.1.3. Современные возможности диагностики заболеваний периферических артерий у больных сахарным диабетом.....	26
1.1.4. Современные возможности лечения заболеваний периферических артерий у пациентов сахарным диабетом: эндovasкулярное восстановление кровотока – метод выбора при дистальных поражениях артериального русла у больных с синдромом диабетической стопы.....	32
1.2. Рентгенохирургическое сопровождение лечебно-диагностических мероприятий при эндогенном гиперкортицизме.....	38
1.2.1. Сравнительный билатеральный суперселективный венозный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.....	38
1.2.2. Сосудистая анатомия венозных синусов головного мозга.....	42
1.2.3. Ангиоархитектоника и анатомические типы нижних каменистых синусов.....	45

1.2.4. Диагностические возможности селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции кортиколиберином для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.....	47
1.2.5. Сравнительный анализ диагностических возможностей селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции кортиколиберином с другими тестами для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.....	48
1.2.6. Методика проведения селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов при эндогенном гиперкортицизме.....	50
1.2.7. Использование селективного забора крови из НКС для уточнения локализации аденомы.....	52
1.2.8. Альтернативные методы забора крови при опухолях гипофиза.....	53
1.2.9. Применение десмопрессина в качестве альтернативного кортиколиберину стимуляционного агента в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов.....	54
1.2.10. Ограничения метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов.....	55
1.2.11. Варианты улучшения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменистых синусов.....	56
1.2.12. Возможные осложнения селективного забора крови из нижних каменистых синусов.....	57
1.3 Современные возможности рентгеноэндоваскулярных технологий в диагностике первичного гиперальдостеронизма.....	58
1.3.1. Особенности анатомического строения надпочечниковых вен.....	59
1.3.2. Особенности ангиоархитектоники правой надпочечниковой вены.....	63
1.3.3. ССВЗК-единственный метод дифференциальной диагностики нозологических форм первичного гиперальдостеронизма.....	66
1.3.4. Технические особенности выполнения ССВЗК.....	73
1.3.5. Лабораторные особенности.....	74

1.3.6. Стратегические подходы к катетеризации правой надпочечниковой вены.....	75
1.3.7. Стратегические подходы к катетеризации левой надпочечниковой вены.....	76
1.3.8. Усовершенствование стандартов диагностики первичного гиперальдостеронизма.....	77
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
2.1. База исследования.....	81
2.1.1. <i>Клиническая характеристика больных</i>	81
2.1.1.1. Клиническая характеристика пациентов с критической ишемией нижних конечностей.....	81
2.1.1.2. Клиническая характеристика пациентов с гиперкортицизмом.....	86
2.1.1.3. Клиническая характеристика пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.....	90
2.2 Методы исследования.....	92
2.3. <i>Классификации и шкалы, используемые в исследовании</i>	95
2.3.1. Оценка поражений артерий ниже паховой связки у больных СД и тканевыми дефектами на стопе по Graziani.....	95
2.4. Статистическая обработка данных.....	97
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ...98	
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА.....	98

3.1 Особенности ангиографической картины поражения артерий у пациентов с критической ишемией нижних конечностей	98
3.2. Особенности рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации артерий у пациентов сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в зависимости от типа артериального поражения.....	103
3.2.1 Сосудистые артериальные доступы.....	103
3.3. Результаты рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации артерий у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей ...	105
3.4. Оценка первичной проходимости артериальных сегментов у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и СД 1 и 2 типа в краткосрочной и долгосрочной перспективе.....	109
3.5. Оценка результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с КИНК и СД 1 и 2 типа в краткосрочной и долгосрочной перспективе.....	112
3.6. Анализ выживаемости пациентов с различным типом СД и КИНК в отдаленные сроки наблюдения.....	116
3.7. Клинические наблюдения.....	118

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СУПЕРСЕЛЕКТИВНОГО ВЕНОЗНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ И КАВЕРНОЗНЫХ СИНУСОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА И АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....

4.1. Количественное соотношение нижних каменистых синусов и показателей результативности суперселективного венозного забора крови в зависимости от их анатомических типов	131
4.2. Оценка эффективности и безопасности катетеризации кавернозных синусов головного мозга.....	133
4.3. Оценка чувствительности и специфичности селективного венозного забора крови при катетеризации нижних каменистых синусов головного мозга	

.....	139
4.4. Оценка эффективности и безопасности модифицированной методики селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов головного мозга при эндогенном гиперкортицизме.....	142
4.4.1. Технические особенности выполнения одностороннего и двустороннего трансфеморального венозного доступа.....	142
4.4.2. Сравнительный анализ использования одностороннего и двустороннего трансфеморального венозного доступа при селективном венозном заборе крови из нижних каменистых синусов головного мозга.....	146
4.4.3. Осложнения и нежелательные явления после ССВЗК из нижних каменистых синусов головного мозга.....	148
4.4.4. Роль сравнительного селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов в алгоритме дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.....	149

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ МЕТОДА СРАВНИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА.....	157
5.1. Ангиографическая ангиоархитектоника различных типов правой надпочечниковой вены.....	157
5.2. Особенности катетеризационной техники при различных ангиографических типах центральной вены правого надпочечника.....	161
5.3. Ангиографическая картина и принципы селективной катетеризации центральной вены левого надпочечника.....	164
5.4 Сравнительный анализ результативности использования стандартной и модифицированной методики сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен.....	167

5.5. Основные технические аспекты селективной катетеризации, улучшающие результативность, при сравнительном селективном венозном заборе крови из центральных надпочечниковых вен, с учетом отсутствия экзогенной стимуляции.....169

5.6. Роль сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен в алгоритме топической диагностики первичного гиперальдостеронизма.....172

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....174

6.1. Комплексная оценка морфологических проявлений поражения магистральных артерий нижних конечностей и результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом 1 и 2 типа.....174

6.2. Комплексный подход к стандартизации метода селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов при диагностике болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопического синдрома.....181

6.3. Методологические аспекты выполнения сравнительного венозного забора крови из надпочечниковых вен и его роль в дифференциальной диагностике первичного гиперальдостеронизма.....185

ВЫВОДЫ.....192

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....194

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....195

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А - альдостерон

АГ - артериальная гипертензия

АКТГ –адренокортикотропный гормон;

АНК – артерии ниже колена;

АРП – активность ренина плазмы

АРС – альдостерон-рениновое соотношение

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

ВВС – вертебральное венозное сплетение

ВЯВ – внутренняя яремная вена

ОПА, ВПА - общая и внутренняя подвздошные артерии

ОБА- общая бедренная артерия

ГБА – глубокая бедренная артерия

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПА – подколенная артерия

ЗБА – задняя большеберцовая артерия

ПБА – передняя большеберцовая артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

КТ – компьютерная томография

ЛНВ - Левая надпочечниковая вена

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТА - мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

НКС – нижние каменистые синусы

НПВ –нижняя полая вена

ОБА – общая бедренная артерия;

ПГА – первичный гиперальдостеронизм

ПНВ – правая надпочечниковая вена

СВЗК – селективный венозный забор крови

СД- сахарный диабет

СДС – синдром диабетической стопы

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ССВЗК – суперселективный венозный забор крови

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХС – общий холестерин

ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЧТБА - чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика

ЭГ - эндогенный гиперкортицизм

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В 60-х годах XX века начался активный рост возможностей рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Внедрение этих малоинвазивных технологий позволило достичь серьезного прогресса в лечении сердечно-сосудистой патологии.

Однако, развитие интервенционной радиологии не ограничилось только лишь лечением кардиологических больных. Технический прогресс, усовершенствование и создание принципиально новых ангиографических комплексов и специального эндоваскулярного инструментария позволили кардинально расширить сферу методов интервенционной радиологии как в диагностике, так и в лечении самых тяжелых заболеваний. Эти методы, помимо решения диагностических задач, стали основой для разработки и внедрения в практику эффективных лечебных вмешательств при самых различных, подчас весьма тяжелых и даже жизнеопасных, заболеваниях или их осложнениях. Современные возможности диагностики и лечения различных заболеваний уже невозможно представить без методов интервенционной радиологии.

Таким образом, уже более 40 лет, наряду с лучевой диагностикой и методами лучевой терапии, рентгеноэндоваскулярная хирургия является неотъемлемым стандартом диагностики и лечения во всех областях медицины и тесно связана с хирургией, онкологией, кардиологией и неврологией и многими другими смежными направлениями современной медицины. Интервенционная радиология представляет большой комплекс всевозможных диагностических и лечебных интервенций, выполняемых под контролем рентгеноскопии. Эндоваскулярные методы диагностики и лечения все чаще и чаще внедряются в такие области современной медицины, как онкология, сосудистая и кардио хирургия, аритмология и неврология, эндокринология и педиатрия, там где до недавнего времени, были невозможны какие-либо вмешательства или показаны лишь стандартные хирургические операции. [17, 40, 133].

Неоспоримым преимуществом эндоваскулярной хирургии является возможность малотравматичного и миниинвазивного способа выполнения операции даже в труднодоступных анатомических областях человеческого организма, что в свою очередь, позволяет в полной мере эффективно, а главное, безопасно выполнять диагностические и лечебные интервенции даже у тяжелой категории пациентов.

Особенно актуальными, с позиции безопасности и эффективности, методы эндоваскулярной хирургии стали в диагностике и лечении эндокринных заболеваний.

Рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения нашли свое применение и в эндокринологии. В частности, диагностика поражения парных, труднодоступных эндокринных органов, таких как надпочечники возможна только с применением суперселективных венозных заборов крови из центральных надпочечниковых вен. Этот метод определяет сторону поражения и хирургическое вмешательство производится на одном пораженном надпочечнике, что позволяет излечить пациента от злокачественной гипертонии и сохранить функцию надпочечников в ряде случаев полностью без заместительной терапии. Опухоли эндокринных желез сложно поддаются визуализации, но из-за избыточной секреции гормонов могут приводить к летальному исходу, развитию осложнений и инвалидизации пациентов. Наиболее сложно дифференцировать АКТГ-зависимый гиперкортицизм, когда тяжелую клиническую картину эндогенного гиперкортицизма может вызывать опухоль гипофиза, невизуализируемая на МРТ в 20% случаях или карциноидная опухоль другой локализации. Ситуация осложняется тем фактом, что гормонально-неактивные опухоли гипофиза размером до 6 мм встречаются у 16-20% населения [Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review.// J. Cancer. – 2004. - Vol. 101. - pp. 613-619]. Таким образом, пациент может иметь гормонально-неактивную опухоль гипофиза, в сочетании с карциноидной опухолью другой локализации. Нейрохирургическое лечение, в

таком случае, сопряжено с неоправданным общим хирургическим риском, а также риском выпадения функции гипофиза у тяжелого пациента с сохраняющимся гиперкортицизмом. Селективный забор крови из нижних каменных синусов позволяет дифференцировать эти состояния. При наличии аденомы гипофиза утрачиваются механизмы отрицательной обратной связи и при селективном заборе, в крови, оттекающей от гипофиза будет определяться значительно большая концентрация АКТГ, чем в периферической вене. Однако если источник гиперпродукции АКТГ имеет другую локализацию, здоровые кортикотрофы подавляются высоким содержанием кортизола и гипофиз практически не секретирует АКТГ [Graham KE, Samuels MH, Nesbit GM, Cook DM, O'Neill OR, Barnwell SL, Loriaux DL. Cavernous sinus sampling is highly accurate in distinguishing Cushing's disease from the ectopic adrenocorticoropin syndrome and in predicting intrapituitary tumor localization. // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1999. - Vol. 84. - pp. 1602-1610]. Помимо этого, огромную диагностическую ценность также имеет и сравнительный артериальностимулированный венозный забор крови в топической диагностике гиперинсулинизма [20, 36, 86, 106].

Касательно лечебных рентгеноэндоваскулярных методов, по-настоящему революционным прорывом в спасении пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета стал метод баллонной ангиопластики и стентирования магистральных артерий, что позволяет эффективно и безопасно, восстанавливать магистральный артериальный кровоток, полностью купируя критическую ишемию нижних конечностей, и как следствие этого эффективно предотвратить риск ампутации нижних конечностей [39, 133, 134, 141].

Вместе с тем, перечисленные методы диагностики и лечения распространенной и социально-значимой эндокринной патологии нуждаются в дальнейшем изучении. Эндокринные железы имеют маленькие размеры, сложную, вариабельную систему кровоснабжения, часто импульсный механизм секреции гормонов, поэтому усилия исследователей направлены на совершенствование техник катетеризаций в зависимости от анатомического строения исследуемой топографической зоны,

усовершенствование методов контроля положения катетера, методов стимуляции импульса секреции гормонов и интерпретации полученных результатов.

В лечении эндокринных пациентов с применением методов эндоваскулярного воздействия также имеются свои особенности поражения сосудистого русла. В частности, для сахарного диабета 2 типа характерно более распространенное поражение, вовлечение сосудов мелкого диаметра [188]. Традиционно считается, что пациенты с сахарным диабетом 1 типа в меньшей степени подвержены поражению периферических артерий. Однако, с увеличением продолжительности жизни, длительности сахарного диабета 1 типа, эти пациенты также могут нуждаться в восстановлении магистрального кровотока и иметь особенности, связанные с эндокринным заболеванием. Поэтому в ряде случаев, существующие методики баллонной ангиопластики нуждаются в усовершенствовании.

Таким образом, в Российской Федерации актуально внедрение и усовершенствование методов эндоваскулярной диагностики и лечения у эндокринных пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, АКТГ-зависимым гиперкортицизмом и при поражении периферических артерий у лиц с сахарным диабетом.

Степень разработанности темы

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что рентгеноэндоваскулярные методы имеют высокую эффективность для лечения эндокринологических заболеваний. Однако, такие методы рентгеноэндоваскулярной хирургии, как сравнительные суперселективные венозные заборы крови из центральных надпочечниковых вен при диагностике первичного гиперальдостеронизма, из нижних каменистых синусов головного мозга для дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и метод баллонной ангиопластики и стентирования магистральных периферических артерий при критической ишемии нижних конечностей нуждаются в дальнейшем

изучении, важным представляется уточнение не только вариантов анатомии, но и изучения новых операционных методик, особенностей их выполнения, определения эффективности и безопасности эндоваскулярных вмешательств и их исходы в ближайшей и отдаленной перспективе. Таким образом, выше перечисленные обстоятельства и определили цель нашего исследования.

Цель исследования

Оценить роль методов эндоваскулярной хирургии в алгоритме диагностики и лечения эндокринологических заболеваний.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности и безопасности применения рентгеноэндоваскулярных методов восстановления магистрального артериального кровотока в комплексном лечении больных с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей.
2. Оценить особенности поражения магистральных артерий нижних конечностей в зависимости от типа сахарного диабета, длительности заболевания и сопутствующих осложнений на основании данных ангиографических исследований.
3. Провести оценку первичной проходимости артерий нижних конечностей у больных с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей после эндоваскулярной реваскуляризации в краткосрочной и долгосрочной перспективе.
4. Определить эффективность и безопасность катетеризации кавернозных синусов головного мозга при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.

5. Оценить результативность селективного венозного забора крови при различных анатомических вариантах нижних каменистых синусов.
6. Провести анализ эффективности и безопасности модифицированной методики забора крови из НКС односторонним венозным трансфеморальным доступом.
7. Разработать принципы селективной катетеризации центральных надпочечниковых вен для улучшения результативности операции в условиях забора крови при их эндогенной стимуляции.
8. Сравнить результативность стандартной и модифицированной методики селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен при эндогенной стимуляции надпочечников с учетом суточного ритма секреции АКТГ.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации исследованы возможности реваскуляризирующих эндоваскулярных вмешательств у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета 1 и 2 типа.

Впервые в Российской Федерации определены результаты лечения критической ишемией нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа после проведения реваскуляризирующих эндоваскулярных вмешательств.

Впервые в Российской Федерации исследована эффективность и безопасность модифицированной методики забора крови из нижних каменистых синусов односторонним венозным трансфеморальным доступом для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности и безопасности катетеризации кавернозных синусов головного мозга при селективном заборе крови из НКС.

Впервые проанализирована зависимость результативности селективного венозного забора крови при различных анатомических вариантах нижних каменистых синусов головного мозга.

Впервые в Российской Федерации разработаны принципы селективной катетеризации центральных надпочечниковых вен в условиях забора крови при эндогенной стимуляции.

Впервые в Российской Федерации предложена модифицированная методика сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен, позволяющая значительно повысить результативность вмешательства.

Практическая значимость

Показаны возможности реваскуляризирующих эндоваскулярных вмешательств у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, на фоне сахарного диабета 1 и 2 типа.

Проведена количественная оценка поражения магистральных артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом и определены способы реканализации в зависимости от уровня и типа поражения.

Определены результаты первичной проходимости магистральных артерий нижних конечностей при КИНК на фоне сахарного диабета 1 и 2 типа после эндоваскулярного лечения.

Оптимизирована методика селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ.

Показаны возможности катетеризации кавернозных синусов головного мозга при селективном заборе крови из НКС для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.

Выявлены возможности катетеризации нижних каменистых синусов с использованием микрокатетерной техники.

На основании предложенной модифицированной методики сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен у пациентов с артериальной гипертензией и гормонально-неактивными образованиями надпочечников значительно улучшены показатели результативности операции.

Разработаны принципы катетеризации правой и левой центральных надпочечниковых вен улучшающие показатели результативности операций при выполнении сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен с учетом эндогенной стимуляции.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эндоваскулярные методы восстановления артериального кровотока при КИНК у пациентов с СД, должны быть обязательным этапом в алгоритме междисциплинарного лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы.

2. Применение баллонной ангиопластики и стентирования артерий нижних конечностей является эффективным и безопасным методом артериальной реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета.

3. Применение одностороннего венозного доступа при селективном заборе крови из нижних каменных синусов показало высокую эффективность и безопасность в дифференциальной диагностике эндогенного гиперкортицизма.

4. Методика “многоточечных” венозных проб при выполнении сравнительного селективного забора крови из центральных надпочечниковых вен продемонстрировала наибольшую результативность в дифференциальной диагностике форм первичного гиперальдостеронизма. .

5. Использование реверсивных форм периферических катетеров для катетеризации центральных надпочечниковых вен позволяет добиться

максимального успеха операции и последующей интерпретации лабораторных результатов для топической диагностики активности процесса при первичном гиперальдостеронизме

Связь с научно-исследовательскими проектами

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Учёного Совета 16 мая 2019, протокол № 4 .

Апробация и реализация результатов

В качестве устного выступления на V Всероссийском конгрессе « Современные технологии в эндокринологии» («Возможности забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма») май 2009 г. Москва

В качестве постерного доклада на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов («Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Возможности оценки градиента пролактина и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для повышения чувствительности метода») май 2012 г Москва

Награда за лучший постер присуждена в рамках ENEA Workshop on Cushing's syndrome («Bilateral Inferior sinus sampling (BIPSS) with desmopressin

stimulation in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome»), декабрь 2009 Италия (Неаполь)

Устный доклад 15th Congress of the European Neuroendocrine Association («Usefulness of Prolactin IPS/P ratio and dominant ACTH/Prolactin ratio in bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome») 12-15 сентября 2012 Австрия (Вена)

Устный доклад на 28-ой конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Особенности баллонной ангиопластики у пациентов с критической ишемией при синдроме диабетической стопы» 28.06.2013-30.06.2013, Новосибирск.

Устный доклад 15th annual conference New cardiovascular horizons , «Diagnosis and Endovascular Treatment of Critical Limb Ischemia: What You Need to Know»

Устный доклад «PTCA of BTK Arteries in Diabetic Patients with CLI: How Many IP Vessels Should be Re-Vascularized » 27.05.2014 - 29.05.2014 USA, New Orleans

Основные результаты исследования внедрены в деятельность ряда лечебно-профилактических организаций г. Москвы, используются в научной и педагогической деятельности ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 24 печатных работы, из них 20 - в журналах из перечня ВАК Минобразования РФ, 4 статьи в прочих изданиях, 27 тезиса докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Текст диссертации представлен на 192 страницах и содержит 26 таблиц, 50 рисунков, 5 графиков и 8 диаграмм. Список литературы включает 240 источников, из них 149 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные возможности артериальной реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета

1.1. Эндоваскулярная реваскуляризация артериального кровотока в лечении критической ишемии нижних конечностей

Заболевания периферических артерий относятся к поздно диагностируемым осложнениям сахарного диабета [92, 158], что приводит к неизбежности срочной госпитализации в хирургические стационары, с уже имеющимися гнойно-некротическими поражениями мягких тканей стопы и высоким риском угрозы потери нижней конечности, что, в свою очередь, сопровождается риском высокой смертности [39,126].

В связи с этим комплекс мер, направленных на раннее выявление заболеваний периферических артерий (ЗПА), мониторинг пациентов с ЗПА и своевременное устранение критической ишемии, а также интенсивное лечение с учетом сопутствующего высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний может существенным образом повлиять на прогноз жизни и снизить риск высоких ампутаций нижних конечностей у данной категории больных.

Частота критической ишемии нижних конечностей по данным международных рекомендаций TASC II (2007), составляет 500-1000 случаев на 1 миллион населения в год [3,197, 215]

Особый интерес представляют данные недавних публикаций отдаленных результатов лечения больных сахарным диабетом с ЗПА и КИНК с применением междисциплинарного подхода и восстановлением кровотока как путем шунтирующих операций (ШО), так и чрезкожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТБА) [120,133,134, 141], что дает возможность достичь положительного результата лечения у 95% пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Частота ампутаций у больных после реваскуляризации значительно ниже по сравнению с пациентами без восстановления артериального

кровотока. При этом если говорить о долгосрочном прогнозе, то эта разница была бы еще более ощутимой, если бы не ранняя летальность пациентов, которым не проводились сосудистые артериальные реконструкции [120,144,147,158].

Прогрессирование облитерирующих ишемических изменений на фоне системного атеросклероза, также приводит к стойким и необратимым изменениям магистральных артерий нижних конечностей [199, 210].

Особенно тревожными являются состояния, когда развиваются необратимые изменения мягких тканей в виде акральных некрозов или гангрены на фоне ранее не выявленной критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Это приводит к неизбежности срочной госпитализации пациентов в хирургические стационары и крайне высокому риску ампутации нижней конечности, и как следствие этого высокой летальности уже в ближайшем периоде [79, 200].

1.1.1. Особенности поражения магистральных артерий у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета.

Классификация синдрома диабетической стопы (Консенсус по диабетической стопе Diabetic Foot Study Group, 2011) включает в себя комплекс анатомо-функциональных изменений стопы у больного, страдающего сахарным диабетом, связанного с диабетической нейропатией, ангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются гнойно-некротические процессы [37, 217].

Подход к лечению этой тяжелой категории пациентов должен быть междисциплинарным и объединять специалистов различных профилей: эндокринолог (диабетолог), хирург (сосудистая и гнойная хирургия), ортопед (подиатр), психолог, кардиолог, анестезиолог-реаниматолог и других [177, 221].

В зависимости от глубины поражения тканей выделяют 5 степеней тяжести СДС (Wagner, 1980), присоединение инфекции и влияние на глубину поражения определяют с помощью Техасской классификации [74, 181]. С 2017 года оценка

рисков ампутации нижних конечностей у пациентов с КИНК осуществляется с помощью классификации W.I.FI, которая включает три основных фактора: W (рана), i (ишемия), I (инфекционное поражение стопы).

Этиологическим фактором СДС является хроническая декомпенсация СД, способствующая формированию поздних осложнений СД, патогенетически проявляющихся полинейропатией, микроангиопатией и макроангиопатией [164, 176].

При диагностике СДС важно выяснить причину поражения (нейропатия, ишемия, инфекция), конкретно для каждого больного, определить, какое место в развитии СДС занимает каждый из этих факторов, т. к. от этого зависит тактика лечения [140, 222]. Качественная диагностика клинической формы СДС, проведенная в максимально короткие сроки, обеспечивает преимущество на всех этапах оказания медицинской помощи, снижает риск гнойно-некротических осложнений в ходе ведения пациента и снижает риск ампутаций, в том числе необоснованных [38, 223, 225].

Помимо этого, для оценки поражения артериального русла обязательна к выполнению визуализация магистральных артерий нижних конечностей, что может быть осуществлено различными, как неинвазивными: ультразвуковое исследование артерий, мультиспиральная компьютерная и магнитнорезонансная томография, так и интервенционными методами – ретгеноконтрастной ангиографией [82, 86, 130].

Таким образом, после выявления степени поражения артериального русла, основным вопросом устранения КИНК является проведение баллонной ангиопластики и стентирования, что позволяет снизить частоту ампутаций не только в ближайшем, но, что особенно актуально у этих больных, и в отдаленном периоде [39, 85, 137, 226].

1.1.2. Рентгенэндоваскулярное восстановление артериального кровотока при критической ишемии нижних конечностей.

Особый интерес в этой связи представляют данные современных публикаций отдаленных результатов лечения больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей на фоне восстановления артериального кровотока рентгеноэндоваскулярными технологиями: баллонной ангиопластикой и стентированием, дебалкинг, роторная абляция и т.д [36, 51, 90, 238].

Применение данных технологий позволяет устранить признаки ишемии у 95% пациентов с КИНК. Частота высоких ампутаций у больных с сахарным диабетом после артериальной реваскуляризации значительно ниже по сравнению с пациентами без восстановления кровотока и по данным различных авторов, на сегодняшний день не превышает 9% [39, 85, 137, 226]. При восстановлении периферического артериального кровотока выполняется резекция некротизированных участков в пределах жизнеспособных тканей [38, 94, 102].

Показания к ампутации конечностей:

- обширные ишемические некрозы переднего и среднего отделов стопы и пяточной области;
- влажная гангрена стопы с распространением инфекции на проксимальные отделы конечности;
- гнойно-деструктивные поражения тканей стопы;
- длительно существующие, обширные трофические язвы подошвенной поверхности стопы в сочетании с тяжелыми деструктивными формами остеоартропатии;
- критическая ишемия конечности с выраженным болевым синдромом, не поддающаяся консервативной терапии, и при невозможности сосудистой реконструкции [39,52, 91,113, 127].

Рентгеноэндоваскулярные технологии – это малотравматичные, малоинвазивные вмешательства, позволяющие решать те же задачи, что и

традиционные сосудистые хирургические методы лечения, но без больших разрезов, а лишь путем пункции артериального сосуда [53, 115, 136].

Баллонная ангиопластика – одна из методик эндоваскулярной хирургии по восстановлению кровотока при сужении или полной окклюзии артерий (реже вен) [46, 187].

Полное медицинское название данного метода – чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика, т.е. хирургическое вмешательство на артерии проводится через небольшой прокол в коже (чрескожно), путем введения в сосуд гибкого инструмента (транслюминально) и для восстановления просвета сосуда используется катетер с баллоном с последующим его раздуванием [37, 42, 47, 186].

Ангиопластика сосудов нижних конечностей показана при выраженных клинических проявлениях ишемии, а также язвенно – некротических изменениях нижних конечностей. Выбор оперативного вмешательства в пользу чрескожного вмешательства зависит от типа стенозирования и его протяженности. Отмечается высокий непосредственный успех ангиопластики и стентирования— около 95%, с сохранением первичной проходимости артериального сосуда после 5 лет наблюдения около 80 % в течение 1 года наблюдения [42 ,43, 173].

Вопросы летальности в долгосрочной перспективе у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижней конечности были рассмотрены группой ученых в Испании в 2017 году. Ретроспективная когорта включала всех пациентов, исследованных в период с 1 января 2005 года по 31 декабря 2015 года в больнице Сан-Хорхе, Испания. Из 203 пациентов у 116 больных (57,1%) была проведена ампутация на уровне голени с сохранением коленного сустава, 87 пациентам (42,9%) – высокая ампутация на уровне верхней трети бедра. Тотальный исход в послеоперационном периоде составил 12,3%. Значимыми факторами риска периоперационной летальности были следующие: ампутация выше коленного сустава, послеоперационные и сердечно-сосудистые осложнения, возраст > 74 лет и острая почечная недостаточность. Показатели выживаемости в 1, 3 и 5 лет сос-

тавили 90,6, 72,8 и 55,5% человек, перенесших ампутацию на уровне голени, по сравнению с 70,8, 41,3 и 34,4% человек, перенесших ампутацию выше колена, соответственно ($\chi^2 = 12.7$ ($p < 0,01$)). Таким образом, выживаемость в долгосрочной перспективе была хуже у людей, перенесших ампутацию выше колена с 5-летней смертностью 65,6%. Этот показатель смертности хуже, чем при некоторых видах распространенных злокачественных новообразований [97, 99, 120, 133, 134].

Все эти данные подтверждают актуальность проведения своевременной эндоваскулярной реваскуляризации периферических сосудов при критической ишемии нижних конечностей [104, 120, 133].

1.1.3. Современные возможности диагностики заболеваний периферических артерий у больных сахарным диабетом.

Как уже упоминалось ранее, недавние научные публикации и анализ данных обзоров библиотеки Кохрейна свидетельствуют, что результаты лечения эндоваскулярными методами восстановления кровотока не уступают классическим хирургическим, с точки зрения конечных исходов - частоты высоких ампутаций и летальности [4, 42, 116, 119, 120, 133, 144].

Наиболее важно, что пациенты с восстановленным артериальным кровотоком имеют значительно более благоприятный прогноз по сравнению с больными, которым реваскуляризация не проводится. Более того, наиболее значимым фактором является успешная и адекватная реваскуляризация, а не вид восстановления кровотока.

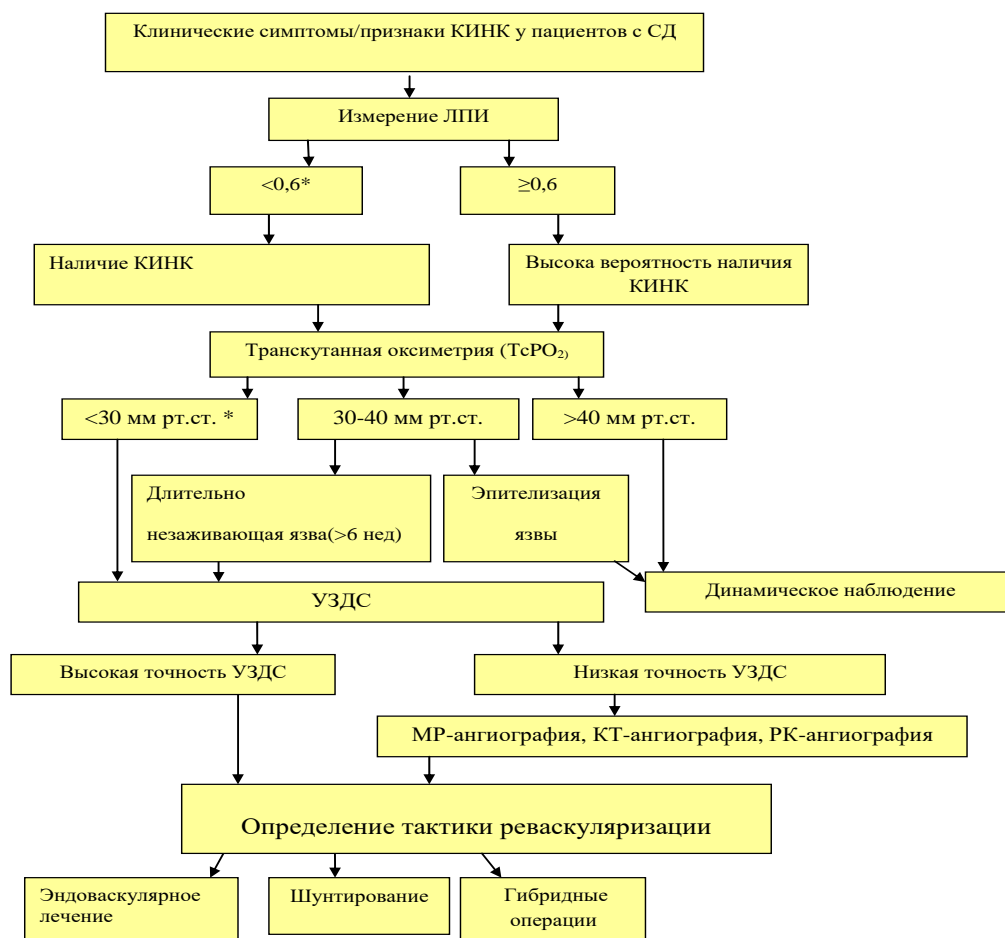
По данным всемирной организации здравоохранения число больных с заболеваниями периферических артерий за последние 10-15 лет возросло в два раза [120, 133, 152, 154, 179, 180, 189, 203]. Это связано с увеличением продолжительности жизни, ростом сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе и сахарного диабета. Результаты эпидемиологических исследований выявили 8 млн. больных с сахарным диабетом в Российской Федерации. Из них 15-20 % пациентов страдают поражением периферических артерий нижних

конечностей, при этом в каждом десятом случае имеет место критическое снижение кровотока, приводящее к развитию необратимых изменений мягких тканей стопы и голени [7, 43, 120, 133, 146, 147]. Если раньше эти поражения приводили к большим ампутациям конечности и высокой летальности, то в настоящее время в связи с развитием высокотехнологических методов диагностики и лечения удается, путем восстановления кровотока, не только сохранить конечность, но и достичь полного заживления раневых дефектов стоп [6, 21, 41, 78, 120,134].

Особенностью диагностики и лечения пациентов с СД, является комплексный междисциплинарный подход, включающий участие специалиста по диабетической стопе, кардиолога , общего и сосудистого хирурга, врача-ортопеда. Только данный тип организации помощи позволяет достигнуть максимального эффекта в профилактике и лечении данной категории пациентов [8, 69, 70, 120, 133].

Ключевыми неинвазивными методами диагностики поражений сосудов нижних конечностей являются дуплексное сканирование, транскутанная оксиметрия, мультиспиральная компьютерная ангиография [30, 120, 133]. Оптимальный диагностический алгоритм обследования больных с сосудистыми поражениями представлен на рисунке 1. Он позволяет исключить вероятность диагностических ошибок и сократить время от момента обращения пациента до выбора метода лечения (Рисунок 1).

Алгоритм обследования и лечения больных с СДС и КИНК



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

Рисунок 1. Алгоритм обследования больного с синдромом диабетической стопы с учетом оценки общего состояния и клинических проявлений КИНК.

В настоящее время наиболее информативным из используемых в амбулаторной практике методов диагностики заболеваний периферических артерий является ультразвуковое дуплексное сканирование (Рисунок 2), при этом результаты исследования во многом зависят от опыта и квалификации специалистов, поскольку визуализация артерий голени и стопы на всем доступном протяжении представляет собой сложную техническую задачу [92, 110, 120, 133].

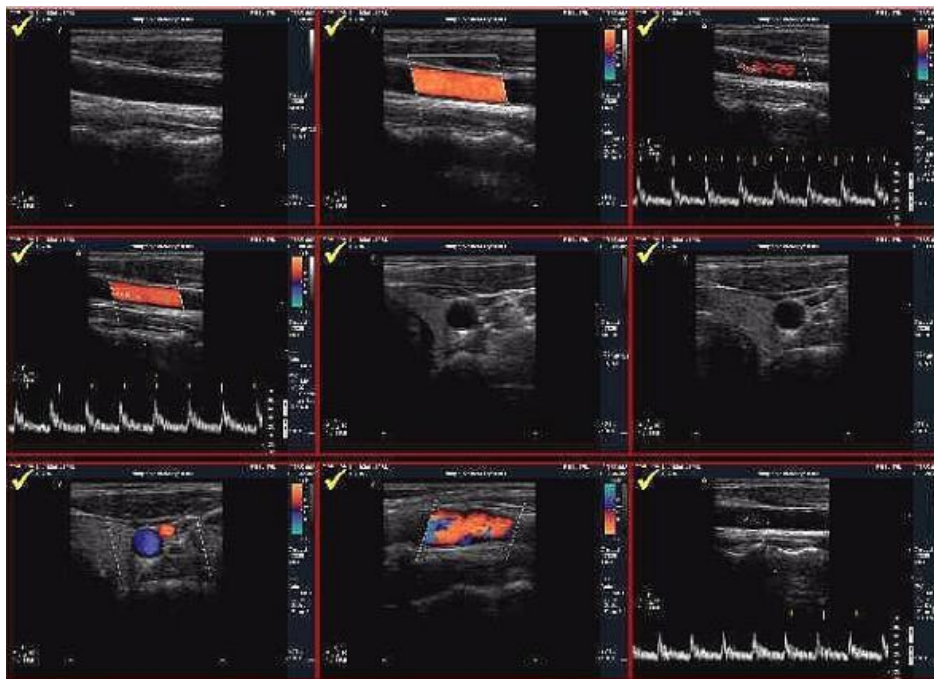


Рисунок 2. Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.

Подобная оценка состояния периферического кровотока важна для оценки степени вовлеченности дистальных отделов артериального русла и соответствующего планирования хирургической тактики лечения [9, 20, 56, 66].

В связи с генерализованным характером атеросклеротических изменений у пациентов с СД, есть необходимость в комплексном обследовании состояния сосудистого русла. Исключительно важное значение у пациентов с СД и ЗПА имеет исследование, как состояния магистральных артерий нижних конечностей, так и оценка проходимости почечных и брахиоцефальных артерий, поскольку в 80% случаев имеет место сочетанное их поражение [119,120, 126,142]. Более чем в 20% случаев изменения сонных артерий столь выражены, что требуют решения вопроса о срочном хирургическом лечении с целью предупреждения острого нарушения мозгового кровообращения [56, 65, 81, 120, 133].

Показаниями к проведению дуплексного сканирования магистральных артерий нижних конечностей является:

- наличие факторов риска развития атеросклероза [19];

- наличие клинических признаков хронической ишемии нижних конечностей;
- асимметрия или отсутствие пульсации на артериях нижних конечностей в отсутствие клинических симптомов ишемии нижних конечностей.
- длительно незаживающие язвенные дефекты стоп [23, 61, 83].

Дуплексное сканирование применяется перед инвазивными методами визуализации сосудов нижних конечностей у пациентов с предстоящей реваскуляризацией [22, 84].

Особенностями ультразвуковой картины периферического русла у пациентов с сахарным диабетом является преобладание дистального типа атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей: наличие гемодинамически значимых стенозов и/или окклюзий подколенных, берцовых артерий при относительно интактных подвздошных и бедренных сосудах [87,89].

При выявлении клинически значимых стенозов периферических артерий (> 50% диаметра сосуда) рекомендуется проведение соответствующих методов диагностики. В настоящее время в отделении диабетической стопы используется 2 метода: инвазивная рентгеноконтрастная и неинвазивная мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография [27,28,33,39].

Наиболее точным и информативным методом диагностики облитерирующих заболеваний сосудистого русла остается рентгеноконтрастное ангиографическое исследование. С его помощью можно точно определить локализацию, протяженность, степень и характер стеноза, множественность окклюзионных поражений магистральных артерий нижних конечностей, оценить состояние коллатерального русла, прогнозировать характер и объем возможной реконструктивной операции и оценить ее эффективность. Проведение ангиографии является обязательным при решении вопроса о хирургическом лечении артериальной окклюзии (эндартерэктомии, баллонной ангиопластике, стентировании, дистальном шунтировании) [93,96,98]. Если больному требуется проведение инвазивного лечения, то рентгеноконтрастная ангиография

необходима практически во всех плановых случаях. Частота возможных осложнений, связанных с проведением исследования (реакции на контрастный препарат, диссекция артерии, атероэмболия, почечная недостаточность) в настоящий момент минимизирована благодаря техническим нововведениям, заключающимися в использовании неионных контрастных препаратов, дигитальной субтракционной ангиографии [33,39,47].

Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография (МСКТА) широко применяется для первичной диагностики и выбора метода лечения ЗПА. Быстрое развитие технологии и введение скоростных МСКТА, доступность КТ-технологий и простота использования являются факторами, обеспечивающими ее растущую популярность. МСКТА позволяет быстро получить изображение всей нижней конечности и брюшной полости за один цикл задержки дыхания с высоким разрешением. Информативность КТ-ангиографии повысилась и конкурирует с рентгеноконтрастной ангиографией [39, 50, 72].

Во многих центрах предпочтительным методом диагностики для принятия решения о возможном выборе способа реваскуляризации стала магнитно-резонансная ангиография и выбора способа лечения больных с ЗПА. Преимущества МРА заключаются в ее безопасности и возможности быстрого построения (3D) модели сосудов всей брюшной полости, полости малого таза и нижних конечностей с высоким разрешением за одно исследование [120,134,179,180].

Объемная природа 3D-MP-изображения позволяет вращать его и оценивать бесконечное множество плоскостей. МРА перед такой процедурой позволяет минимизировать объем MP-контрастного вещества и дозу облучения. В противоположность МСКТ ангиографии, присутствие кальция в стенках сосудов не влияет на число артефактов MP-изображения, что может служить потенциальным преимуществом при обследовании тотально кальцинированных артерий у больных с диабетом и с хронической почечной недостаточностью. МРА может проводиться как с контрастным веществом гадолинием (МРА с

контрастным усилением), так и без него (время-пролетная техника). Чувствительность и специфичность контрастно усиленной МРА в диагностике ЗПА составляет 93%, при сравнении с рентгеноконтрастной ангиографией. Не исключено, что МРА сможет захватывать больше проходимых сосудов голени, чем стандартная субтракционная ангиография [34, 39].

1.1.4. Современные возможности лечения заболеваний периферических артерий у больных сахарным диабетом: эндоваскулярное восстановление кровотока – метод выбора при дистальных поражениях артериального русла у больных с синдромом диабетической стопы.

Анализ данных литературы свидетельствуют о том, что результаты лечения эндоваскулярными методами восстановления кровотока не уступают классическим хирургическим с точки зрения учета таких конечных исходов, как частота больших ампутаций, летальность [133,134,141,147].

Отслеживается зависимость исходов и методов лечения от длительности наблюдения, так с течением времени отмечается отчетливая тенденция к сравнительно более высокой частоте ампутаций у больных после сосудистых шунтирующих операций по сравнению с ЧТБА.

Показания для проведения ЧТБА при КИНК основываются на рекомендациях TASC II [141,142]. В тех случаях, когда проведение ЧТБА невозможно, методом выбора может быть гибридная сосудистая хирургия, позволяющая безопасно, а главное, эффективно реваскуляризировать пораженные артериальные сегменты, одновременно используя как стандартные, так и эндоваскулярные способы восстановления артериального кровотока.

Наиболее важным является принятие того факта, что пациенты с восстановленным артериальным кровотоком имеют значительно более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами, которым реваскуляризация не проводится.

Традиционным алгоритмом помощи при критической ишемии нижних конечностей были стандартные сосудистые артериальные реконструкции пораженных магистральных артерий нижних конечностей, преимущественно выше коленного сустава. ЧТБА выполнялась лишь в безнадежных случаях в качестве попытки сохранения нижней конечности [163].

Однако, на сегодняшний день в связи с накоплением опыта внутрисосудистых интервенций и появлением современного низкопрофильного специального эндоваскулярного инструментария показания к интервенционному лечению периферических сосудов не только крупного, но мелкого калибра значительно расширились, что очень важно для пациентов именно с СД. [158,227,228].

Неоспоримые преимущества эндоваскулярной методики являются: низкая летальность и низкий процент осложнений, отсутствие необходимости проведения наркоза, возможность реваскуляризации дистального артериального русла, а также возможность проведения, с высокой эффективностью, повторной рентгенохирургической артериальной интервенции. Таким образом, сегодня баллонная ангиопластика артерий голени и стентирование магистральных артерий нижних конечностей стали особенно актуальны у пациентов с сахарным диабетом, страдающих нейро-ишемической формой синдрома диабетической стопы.

Эндоваскулярная реваскуляризация, проводится в специально оборудованной рентгенооперационной, под местной анестезией, с участием врача анестезиолога. Во время операции проводится постоянный мониторинг артериального давления, электрокардиографии и уровня сатурации. (Рисунок 3).

Важно подчеркнуть, что баллонную ангиопластику и стентирование можно выполнять пожилым пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, у которых имеется высокий риск проведения открытых хирургических вмешательств, во-вторых, возможность минимизировать хирургический доступ (пункция бедренной артерии), что позволяет отказаться от проведения наркоза во время интервенции. ЧТБА выполняется, как предварительный этап комплексного лечения направленного на заживление раневого процесса с возможностью в

дальнейшем выполнить хирургическое вмешательство на стопе и сохранить опорную функцию нижней конечности.



Рисунок 3. Проведение чрескожной баллонной ангиопластики магистральных артерий нижних конечностей.

Анализ литературных данных позволяет говорить о высокой эффективности этих вмешательств, и что, особенно, важно, часто является единственным методом (в комплексе мультидисциплинарного подхода) сохранения конечности и как следствие этого снижения риска летальности [179, 180].

Помимо этого, появление цифровой ангиографии, с возможностью функции ROADMAP и Overlay REF, позволило значительно снизить как контрастную, так и лучевую нагрузку, а также уменьшить интраоперационное время при выполнении ЧТБА магистральных артерий нижних конечностей не только сосудов бедренного сегмента, но артерий голени и стопы, что в итоге значительно повысило эффективность самой реваскуляризирующей операции.

По мнению ряда авторов ЧТБА артерий берцово-стопного сегмента имеет ряд ограничений связанных с мультифокальным поражением (нарушение путей притока), поэтому при выполнении реваскуляризации артерий голени необходимо восстановление проходимости проксимальных путей притока [179, 180, 188, 227, 237].

Техника ЧТБА артерий ниже коленного сустава отличается от стандартных подходов для выполнения периферических вмешательств на сосудах выше колена. Как правило в течение одной операции могут использоваться различные методики реканализации и специализированные инструменты. Реканализация сосудов может проводиться как интралюминально, так и субинтимально [37, 179, 189, 190, 227].

После проведения проводника через зону окклюзии или стеноза по нему проводится периферический баллонный катетер. Индефляция баллоного катетера проводится постепенно, время экспозиции от трех до восьми минут [155, 158, 191, 192, 227, 228].

Как правило, по данным L. Graziani имплантация стентов при ЧТБА берцовых артерий требуется только в 15% случаев [133, 134, 141]. Целью реваскуляризации является адекватный магистральный кровоток к стопе, поэтому очень важно выполнять ангиопластику на всем протяжении пораженной артерии, включая дистальные сегменты на стопе.

Результаты ЧТБА постоянно улучшаются в связи с накоплением клинического опыта, а также совершенствованием оборудования и инструментария. Это стало возможным благодаря появлению специальных низкопрофильных конусных баллонов, длиной до 210 мм и диаметром от 1,5 до 4,0 мм; специальных устройств для эндоваскулярного удаления атеросклеротических бляшек и т.д. Размер этих устройств настолько мал, что позволяет использовать минимальные интродьюсеры (4F), это позволяет значительно снизить травматизацию артерии доступа и более широко использовать антеградный артериальный доступ, который по мнению L. Graziani более предпочтителен,

поскольку позволяет более свободно манипулировать во время операции, а также использовать транспедальный артериальный доступ.

Использование низкопрофильных баллонов позволяет, в сочетании со специальными периферическими проводниками реканализировать протяженные окклюзии, включая поражения плантарной артериальной дуги [227, 228]. Одним из ярких преимуществ новых баллонов является их высокая прочность при большой длине, что позволяет выполнять ангиопластику на давлении до 22 атм. Это позволяет успешно использовать их при тяжелых кальцинированных окклюзиях, что часто наблюдается у больных СД.

Отдаленные результаты эндоваскулярных интервенций свидетельствуют о 95% проходимости берцовых артерий после 12 месяцев. Это позволяет снизить количество высоких ампутаций на 80%, а летальность сократить на 50%.

Важной особенностью ангиопластики является возможность восстановления адекватного артериального кровотока непосредственно в стопе (Рисунок 4,5), что является необходимым условием для заживления раневых дефектов.



Рисунок 4. Окклюзия задней большеберцовой артерии до ЧТБА (стрелка).

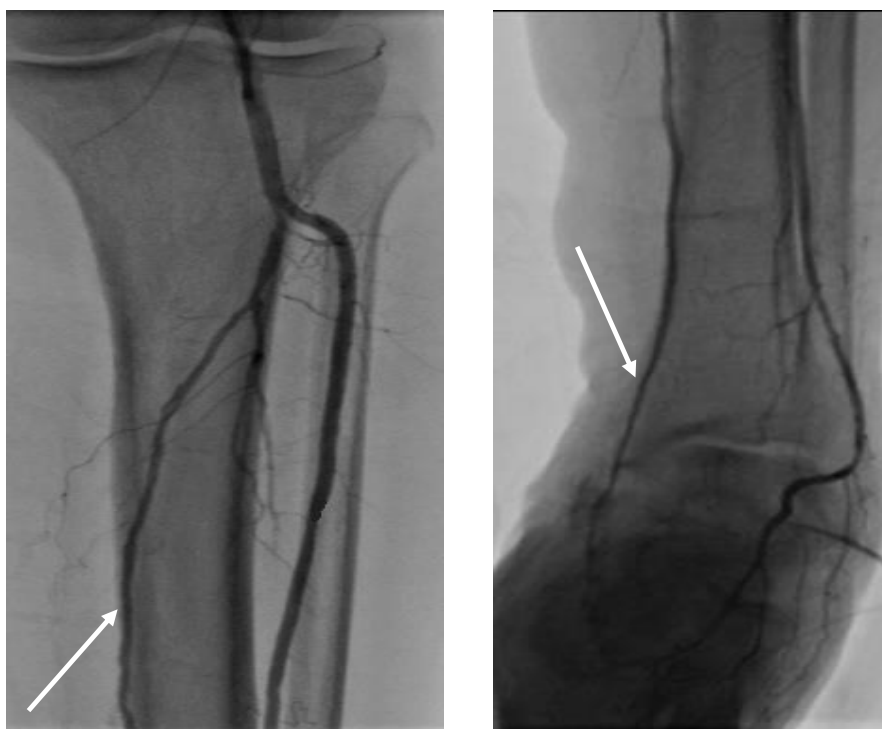


Рисунок 5. Восстановление кровотока по задней большеберцовой артерии на всем протяжении после баллонной ангиопластики, указано стрелкой.

Одним из важнейших аспектов комплексного лечения больных с КИНК и синдромом диабетической стопы является достижение стабильного гликемического контроля, мониторинг артериального давления, коррекция дислипидемии, выявление других хронических осложнений СД (диабетическая ретинопатия, нефропатия). Это, в целом, улучшает прогноз жизни больного, уменьшает вероятность развития терминальных состояний, связанных с микро и макрососудистыми осложнениями СД.

Частота наличия сопутствующих хронических осложнений СД у этой категории больных составляет более 90%, причем более чем в 70% случаев пациенты нуждаются в специализированном лечении (лазерная коагуляция сетчатки, витрэктомия, заместительная почечная терапия гемодиализом и т.д.).

В связи с этим комплексное лечение критической ишемии нижних конечностей у пациентов с СД должно осуществляться в условиях специализированных многопрофильных лечебных учреждений, обладающих необходимыми условиями и возможностями.

1.2. Рентгенохирургическое сопровождение лечебно-диагностических мероприятий при эндогенном гиперкортицизме

1.2.1. Сравнительный билатеральный суперселективный венозный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – заболевание, связанное с гиперпродукцией кортизола вследствие стимуляции надпочечников избыточной продукцией АКТГ (80%: АКТГ- секретирующая опухоль гипофиза или эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ) или автономной гиперсекреции кортизола надпочечниками (20%: новообразование надпочечников или их гиперплазия) [5, 10, 11]. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма – наиболее сложный этап диагностического поиска после установления диагноза эндогенный гиперкортицизм.

На основании первых рутинных обследований (вечерний уровень АКТГ: чувствительность 65%, специфичность 79%) иногда удается с высокой вероятностью установить диагноз болезнь Иценко-Кушинга (БИК) [12]. Однако эти методы не обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, особенно в случае дискордантного результата тестов. Современные МРТ томографы (как 1,5, так и 3 тесла) позволяют визуализировать микроаденому с чувствительностью 50%, поэтому почти всегда требуется контрастное усиление, что повышает чувствительность метода до 80% [12, 13]. С другой стороны, выявление микроаденомы, особенно, размером менее 6 мм в диаметре не обязательно означает, что найдена причина заболевания. Согласно популяционным исследованиям инсиденталомы гипофиза выявляются у 10-20% здоровых людей [10,14].

Среди АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма чаще патологический процесс выявляется в гипофизе - БИК, но около 10%-20% пациентов имеют опухоли другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром) [10,11,15].

Когда был описан АКТГ-эктопированный синдром, считалось, что причиной его является мелкоклеточный рак лёгких [13]. За последние 40 лет спектр причин АКТГ-эктопии значительно расширился, с учетом скрытых и редких опухолей [15, 16] (Таблица 1).

Таблица 1.

Наиболее частые источники АКТГ-эктопии и их биологические маркёры

Источник АКТГ эктопии	Биологический маркёр
Нейроэндокринная/карциноидная опухоль	5-гидроксииндолуксусная кислота, хромогранин А, серотонин
Медулярный рак щитовидной железы	Кальцитонин
Феохромоцитома	Катехоламины/метанефрины
Бронхогенная карцинома	Гиперкальциемия
Карцинома поджелудочной железы	Соматолиберин

Используемые в разных странах неинвазивные биохимические тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма (большая проба с дексаметазоном (БПД), проба с метирапоном, периферическая стимуляция кортиколиберинном, периферическая стимуляция десмопрессином) основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (подавление в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция в ответ на введение кортиколиберина или его аналогов), в то время как эктопическая опухоль не обладает такими свойствами [11,17]. Хотя в целом данное утверждение справедливо, сложно рассчитывать на высокую точность методов. Так, иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную

автономию и не отвечают на стимуляцию кортиколиберином [17]. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется глюкокортикоидами и стимулируется кортиколиберином [15,17].

Следовательно, при дифференциально-диагностическом поиске эндокринолог и нейрохирург оценивают вероятность наличия:

1) Болезни Иценко-Кушинга с микроаденомой, которая не визуализируется на МРТ

2) инсиденталомы гипофиза в сочетании с АКТГ-эктопией [17,18].

Выбор дифференциально-диагностической тактики варьирует в различных клинических центрах мира. Так считается, что совпадение результатов положительной БПД и ответа на периферическую стимуляцию кортиколиберином со специфичностью 98% свидетельствует о БИК. Однако 18-65% пациентов не имеют сходного результата и, соответственно, требуются дополнительные исследования [14,17,18].

Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопии считается селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) [14]. Впервые одностороннюю катетеризацию каменистого синуса с целью дифференциального диагноза АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма провёл Corrigan с коллегами в 1977 году [17]. Дальнейшие исследования показали, что уровень АКТГ в венозном оттоке от гипофиза может быть ассиметричным как из-за локализации аденомы, так и из-за анатомических особенностей венозного оттока, поэтому для предотвращения ложно-отрицательного результата необходима катетеризация обоих каменистых синусов [16,18].

После установления диагноза ЭГ наибольшие сложности возникают при проведении дифференциального диагноза АКТГ-зависимого гиперкортицизма. При этом описанные ранее клинические симптомы и лабораторные показатели: гипокалиемия, высокий уровень кортизола и АКТГ, позволяющие интерпретировать АКТГ-эктопированный синдром носят скорее общий эмпирический характер [18].

Диагностические возможности селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма, а также оценка чувствительности и специфичности селективного забора крови из НКС проводилась во многих странах на этапе внедрения метода. Систематический анализ данных 21 исследования, включивший в общей сложности 569 пациентов, показал, что метод позволяет добиться 96% чувствительности (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичности (отсутствие ложно-положительных результатов) в дифференциальной диагностике БИК и АКТГ-эктопии [16,18]. С распространением методики в мире анализ данных 726 пациентов с БИК и 112 человек с АКТГ-эктопией показал несколько меньшую точность метода, у 41 человека результат был ложно-отрицательный и у 7 пациентов ложно-положительный, т.е. чувствительность и специфичность метода составила 94% [18]. Работы последних лет в подавляющем большинстве определяют чувствительность метода 90-100% и специфичность 98-100% [17]. Наихудшие результаты возможности метода были получены в исследовании Deldycke A. и коллег, которые, проанализировав результаты забора крови из НКС у 139 пациентов с БИК и 10 больных с АКТГ-эктопией, получили чувствительность метода 67% и специфичность всего 90% [17,75, 112].

Среди всех возможных методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма селективный забор крови из НКС считается наиболее точным. В ретроспективном анализе 40 пациентов с АКТГ-эктопией (наблюдение в среднем 5 лет), лишь у одного пациента был получен результат, свидетельствующий в пользу БИК. Визуализация методом компьютерной томографии больных при первом проведении выявила образование в 65% случаев. Сцинтиграфия с октреотидом и венозные заборы крови из периферической (кубитальной) вены обладали очень низкими диагностическими возможностями [17,80,111]. В другой работе описано 90 пациентов с установленной АКТГ-эктопией. Селективный забор крови из НКС был наиболее информативным методом дифференциальной диагностики, лишь 1 случае был зарегистрирован

ложно-положительный результат (66 из 67 больных не имели градиента исходно и в ответ на стимуляцию), в то время как только 86% больных не имели ответа на стимуляцию кортиколиберином и 94% пациентов не ответили на супрессию 8 мг дексаметазона [18, 40, 101, 123].

Таким образом, наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма, на сегодняшний день, является сравнительный суперселективный двусторонний венозный забор крови из нижних каменистых синусов головного мозга с использованием стимуляционного агента (кортиколиберин, десмопрессин).

1.2.2. Сосудистая анатомия венозных синусов головного мозга.

Синусы твердой мозговой оболочки (*sinus durae matris*) выполняют функции вен, а также участвуют в обмене спинномозговой жидкости. По своему строению значительно отличаются от вен. Внутренняя поверхность синусов выстлана эндотелием, который располагается на соединительнотканной основе твердой мозговой оболочки. В области борозд внутренней поверхности черепа твердая мозговая оболочка раздваивается и прикрепляется к костям по краям борозд. На поперечном разрезе синусы имеют треугольную форму. При разрезе они не спадаются, в их просвете клапаны отсутствуют [119].

Венозная кровь от головного мозга, глазницы и глазного яблока, внутреннего уха, костей черепа, мозговых оболочек поступает в венозные синусы. Венозная кровь всех синусов преимущественно притекает во внутреннюю яремную вену, которая берет начало в области яремного отверстия черепа.

Венозные синусы твердой оболочки головного мозга подразделяются на две группы: синусы крыши черепа и синусы основания черепа (Рисунок 6).

К синусам крыши черепа относят верхний, нижний, сагиттальные и прямой синусы.

Верхний сагиттальный синус начинается в области слепого отверстия. Синус проходит спереди назад в основании серпа большого мозга и собирает кровь верхних мозговых вен. Верхний сагиттальный синус возле внутреннего затылочного возвышения вливается в синусный сток.

Нижний сагиттальный синус расположен по свободному нижнему краю серпа большого мозга, следует также спереди назад, собирая кровь вен мозолистого тела, и после соединения с большой мозговой веной образует прямой синус.

Прямой синус образован слиянием нижнего сагиттального синуса с большой веной мозга, следует спереди назад и вливается в синусный сток.

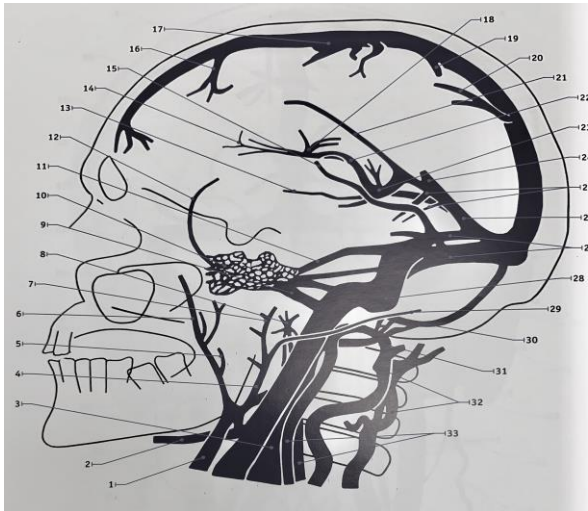
Синусы основания черепа представлены затылочным, пещеристым, верхним и нижним каменистыми, поперечным и сигмовидным синусами.

Затылочный синус обеспечивает венозный отток от большого затылочного отверстия, следует назад и вверх и также впадает в синусный сток. Пещеристый синус - парный, расположен по бокам от турецкого седла. Межпещеристыми синусами пещеристые синусы объединяются в пещеристую систему, окружающую турецкое седло. Через пещеристый синус проходят внутренняя сонная, глазодвигательный, блоковой и отводящий нервы, а также глазной нерв. В наружный отдел пещеристого синуса вливаются глазные вены.

Верхний каменистый синус парный, начинается от пещеристого синуса. Несет кровь от пещеристого синуса в сигмовидный, располагаясь в борозде верхнего каменистого синуса на пирамиде височной кости [50].

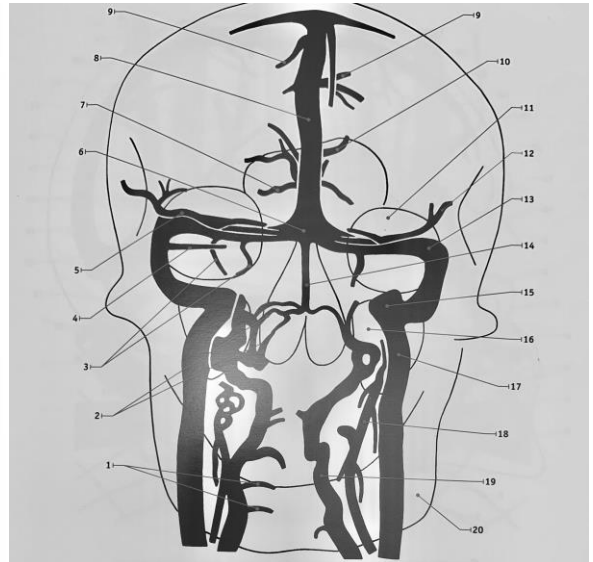
Нижний каменистый синус парный, начинается так же, как и верхний каменистый синус, от пещеристого синуса, следует назад в борозде нижнего каменистого синуса по заднему краю пирамиды височной кости и вливается в сигмовидный синус вблизи луковицы внутренней яремной вены (Рисунок 6).

Поперечный синус парный, начинается от синусного стока, идет в поперечном направлении и, достигнув пирамиды височной кости, переходит в сигмовидный синус.



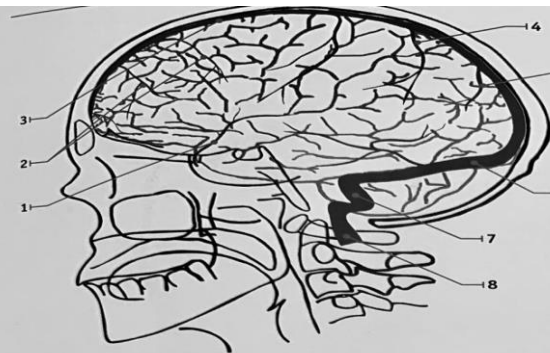
Синусы твердой мозговой оболочки, поверхностные и глубокие вены большого мозга и мозжечка, яремные вены
Боковая проекция

- | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. V. jugularis externa | 12. Vv. cerebri mediae | 24. Sinus sagittalis inferior |
| 2. V. submentalis | 13. V. basalis | 25. Vv. cerebelli superiores |
| 3. V. jugularis interna | 14. V. septi pellucidi | 26. Sinus rectus |
| 4. V. pharyngea | 15. V. temporooccipitalis | 27. Sinus transversus |
| 5. V. retromandibularis | 16. Vv. frontales ascendentes | 28. Sinus sigmoideus |
| 6. Plexus pterygoideus | 17. Sinus sagittalis superior | 29. V. occipitalis |
| 7. Plexus pharyngeus | 18. V. thalamostriata | 30. Sinus occipitalis |
| 8. Plexus venosus vertebralis anterior | 19. V. centralis | 31. Plexus venosus suboccipitalis |
| 9. Sinus petrosus inferior | 20. Vv. occipitales ascendentes | 32. V. cervicalis profunda |
| 10. Sinus cavernosus | 21. V. corporis callosi posterior | 33. V. vertebralis |
| 11. Sinus petrosus superior | 22. V. cerebri interna | |
| | 23. V. cerebri magna (Galen) | |

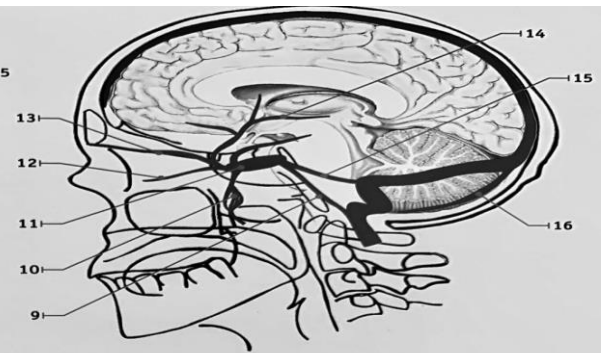


Внутренняя яремная вена, синусы твердой мозговой оболочки, поверхностные и глубокие вены большого мозга и мозжечка
Переднезадняя проекция

- | | | |
|----------------------------------|--|----------------------------|
| 1. Vv. intervertebrales | 8. Sinus sagittalis superior et inferior | 14. Sinus occipitalis |
| 2. Plexus venosus suboccipitalis | 9. Vv. frontoparietales | 15. Sinus sigmoideus |
| 3. Vv. cerebelli inferiores | 10. V. thalamostriata | 16. Sinus maxillaris |
| 4. Sinus petrosus superior | 11. Orbita | 17. V. jugularis interna |
| 5. Sinus sphenoparietalis | 12. V. cerebri media superficialis | 18. V. cervicalis profunda |
| 6. Confluentia sinuum | 13. Sinus transversus | 19. V. vertebralis |
| 7. V. basalis | | 20. Mandibula |



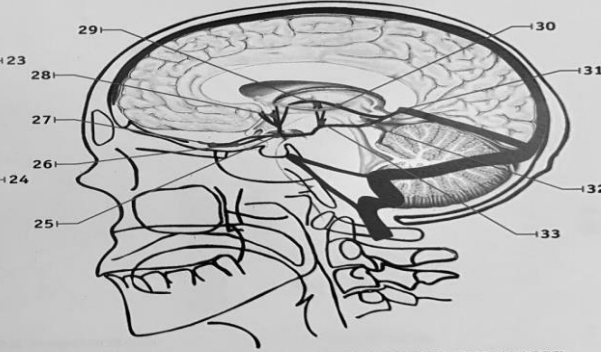
Поверхностные вены коры головного мозга
Боковая проекция



Вены основания головного мозга
Боковая проекция



Сагитальные вены головного мозга
Боковая проекция



Глубокая венозная система головного мозга
Боковая проекция

Сравнительная рентгеноанатомия вен головного мозга (Схема)

- | | | |
|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| 1. V. cerebri media superficialis | 13. V. ophthalmica superior | 24. Vv. cerebrales |
| 2. V. frontalis | 14. V. temporalis | 25. V. cerebri media profunda |
| 3. Sinus sagittalis superior | 15. Sinus petrosus superior | 26. V. frontoorbitalis posterior |
| 4. V. parietalis | 16. Sinus occipitalis | 27. V. olfactorius |
| 5. V. occipitalis | 17. V. cerebri anterior | 28. Vv. striatus inferiores |
| 6. Sinus transversus | 18. V. frontoorbitalis anterior | 29. V. thalamica superior |
| 7. Sinus sigmoideus | 19. Vv. frontales mediales | 30. V. cerebri interna |
| 8. V. jugularis interna | 20. Vv. pericallosae posterior et anterior | 31. V. cerebri magna (Galen) |
| 9. Sinus petrosus inferior | 21. Vv. hemisphere medianus | 32. V. basalis |
| 10. Plexus pterygoideus | 22. Sinus sagittalis inferior | 33. V. thalamica inferior |
| 11. Sinus cavernosus | 23. V. occipitalis medialis | |
| 12. V. ophthalmica inferior | | |

Рисунок 6. Анатомическая схема каменных синусов.

Сигмовидный синус в виде буквы S расположен между пирамидой височной кости и затылочной костью; осуществляет венозный отток от поперечного синуса в луковичку внутренней яремной вены. В сигмовидный синус вливаются верхний и нижний каменные синусы [50, 63].

1.2.3 Ангиоархитектоника и анатомические типы нижних каменных синусов

По классификации Shiu выделяют 4 типа анастомозирования нижних каменных синусов с внутренней яремной веной.

При 1 типе анастомозирования НКС непосредственно впадает во внутреннюю яремную вену с отсутствием или невыраженным анастомозированием с вертебральным венозным сплетением (ВВС) (Рисунок 7).



Рисунок 7. Нижний каменный синус 1 типа – указан стрелкой.

2 тип анастомоза НКС, аналогичен 1 типу, однако с наличием выраженного конfluence с венозным вертебральным сплетением. Диаметр при этом типе условно больше 2 мм (Рисунок 8).

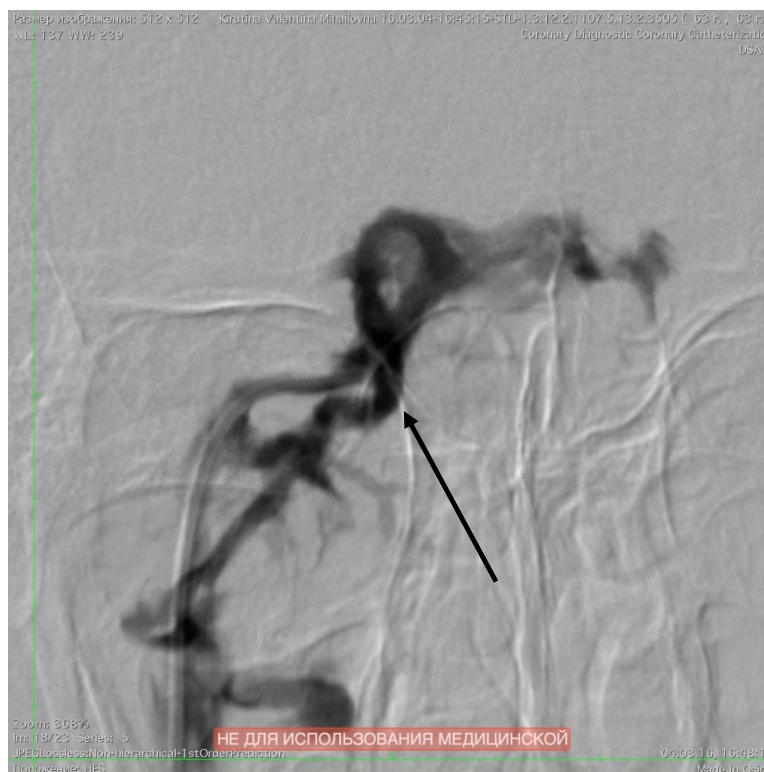


Рисунок 8. Нижний каменистый синус 2 типа. Стрелкой указан конглоуенс с выраженным внутренним вертебральным сплетением.

При 3 типе нижних каменистых синусов дренирование крови осуществляется через сеть мелких вен (Рисунок 9).



Рисунок 9. Каменистый венозный синус тип 3. Стрелками указаны места дренирования венозной крови из гипофиза в систему внутренней яремной вены.

Частота встречаемости 4 типа нижних каменистых синусов составляет менее 7%, этот тип характеризуется отсутствием прямого анастомоза с внутренней яремной веной, отток крови происходит через развитый анастомоз с вертебральным венозным сплетением (Рисунок 10).



Рисунок 10. Нижний каменистый синус 4 типа. Стрелкой указано место венозного анастомозирования с внутренним вертебральным сплетением.

1.2.4 Диагностические возможности селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции кортиколиберином для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма

Оценка чувствительности и специфичности селективного забора крови из НКС проводилась во многих странах на этапе внедрения метода. Систематический анализ данных 21 исследования, включивший в общей сложности 569 пациентов, показал, что метод позволяет добиться 96% чувствительности (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичности (отсутствие ложно-

положительных результатов) в дифференциальной диагностике БИК и АКТГ-эктопии [14,15,109]. С распространением методики в мире анализ данных 726 пациентов с БИК и 112 человек с АКТГ-эктопией показал несколько меньшую точность метода, у 41 человека результат был ложно-отрицательный и у 7 пациентов ложно-положительный, т.е. чувствительность и специфичность метода составила 94% [16,105]. Работы последних лет в подавляющем большинстве определяют чувствительность метода 90-100% и специфичность 98-100% [117].

Таким образом, вероятно, что даже при отрицательном результате забора крови из НКС и невозможности найти источник АКТГ эктопии, может быть рекомендована ревизия области турецкого седла квалифицированным нейрохирургом. Кроме того, очевидна необходимость поиска других путей повышения чувствительности селективного забора крови из НКС [17,122].

1.2.5 Сравнительный анализ диагностических возможностей селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции кортиколиберином с другими тестами для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма

Среди всех возможных методов дифференциальной диагностики АКТГ зависимых форм гиперкортицизма селективный забор крови из НКС считается наиболее точным. В ретроспективном анализе 40 пациентов с АКТГ эктопией (наблюдение в среднем 5 лет), лишь у 1 пациента с мезотелиомой был получен результат, свидетельствующий в пользу БИК (ложно-положительный, базальный градиент 2,8 и после стимуляции 13,1). Методы компьютерной визуализации у данной категории больных при первом проведении выявили опухоль в 65% случаев. Сцинтиграфия с октреотидом и заборы крови от «всего тела» обладали очень низкими диагностическими возможностями [129]. В другой работе описано 90 пациентов с установленной АКТГ эктопией. Селективный забор крови из НКС был наиболее информативным методом дифференциальной диагностики, лишь 1 ложно-положительный результат (66 из 67 больных не имели градиента исходно и

в ответ на стимуляцию), в то время как только 86% не ответили на стимуляцию кортиколиберином и 94% не ответили на супрессию 8 мг дексаметазона, при сканировании с октреотидом лишь у 21 из 43 больных удалось верно обнаружить опухоль и у 10 человек не было указаний на опухоль по данным сцинтиграфии с октреотидом [143,148].

В целом, возможности различных рутинных методов дифференциальной диагностики АКТГ- зависимого ЭГ суммированы в Таблице 2.

Таблица 2

Метод	Чувствительность	Специфичность
Большая проба с дексаметазоном		
Периферическая проба с кортиколиберином		
Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов (в т.ч. на фоне стимуляции кортиколиберином)		
МРТ головного мозга		(10-20% инциденталомы)
МСКТ тела, МРТ тела, позитронноэмиссионная томография с МСКТ, In Октреотид	Методы поиска ранее установленного АКТГ-эктопированного синдрома	

Возможности различных методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма

1.2.6 Методика проведения селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов при эндогенном гиперкортицизме.

Согласно разработанной методике по осуществлению данного метода, доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены, что схематично представлено на Рисунке 11.

В начале 1990-х Oldfield ЕН с коллегами предложили использовать стимуляцию кортиколиберином для повышения чувствительности и специфичности метода [149,150]. Учитывая импульсный характер секреции АКТГ, несколько образцов крови берутся одновременно из обоих синусов и из периферической вены, затем вводится кортиколиберин (1мкг/кг массы тела) и несколько образцов крови забираются на фоне стимуляции. Многочисленные исследования показали, что градиент ≥ 2 между центром и периферией до стимуляции надёжно свидетельствует о БИК [149,156]. После стимуляции кортиколиберином градиент АКТГ центр/периферия ≥ 3 ещё более точно подтверждает диагноз болезнь Иценко-Кушинга [167]. У большинства пациентов с синдромом АКТГ-эктопии градиент между центром и периферией выявить не удаётся или этот градиент меньше 2 как исходно, так и после стимуляции [17, 169].

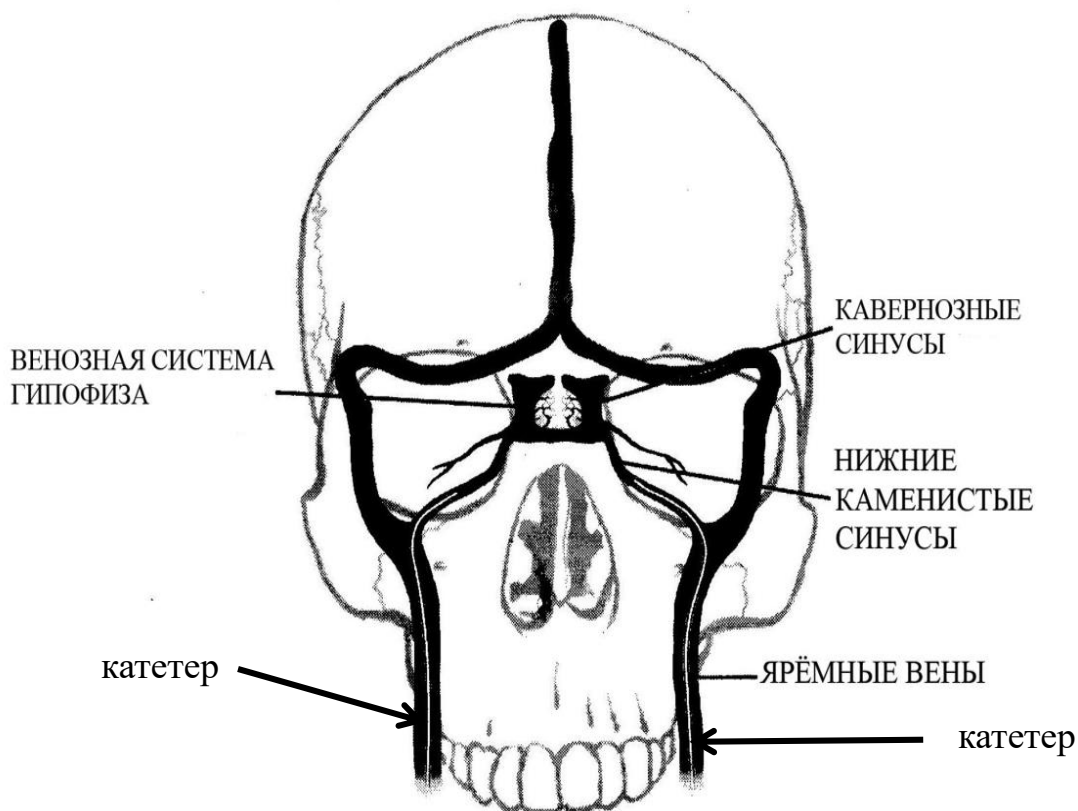


Рисунок 11. Схема установления катетеров в нижних каменистых синусах.

На сегодняшний день, данные зарубежных публикаций показывают крайне высокую эффективность и безопасность метода СВЗК из НКС, а также регистрируют его результаты чувствительности и специфичности близкие к 100% [133,140,171], в среднем, при большой статистической выборке, не превышая 94% [18,184,185].

Учитывая, что уровень АКТГ в венозном оттоке от гипофиза может быть ассиметричным, как из-за локализации аденомы, так и из-за анатомических особенностей венозного оттока для предотвращения ложно-отрицательного результата необходима катетеризация обоих каменистых синусов [194,207, 236].

1.2.7. Использование селективного забора крови из НКС для уточнения локализации аденомы.

При отсутствии аденомы на МРТ и подтверждении БИК по результатам селективного забора крови из НКС, дополнительный интерес для нейрохирурга представляет определение стороны поражения. Максимальный градиент между правым и левым синусом $\geq 1,4$ до или после стимуляции кортиколиберином свидетельствует о стороне поражения, а градиент $< 1,4$ указывает на срединное расположение опухоли с точностью 70% [17, 40, 174, 208, 231]. Однако, возможности метода для определения стороны поражения продолжают обсуждаться и информативность латерализации по разным данным варьирует от 50% до 100% [40,44, 100, 125]. Основная причина ошибки - ассиметричный венозный отток от гипофиза, который встречается в 40% случаев [40].

С другой стороны, в исследовании Fujimura с коллегами у 15 пациентов при заборе крови из кавернозных синусов удалось установить локализацию гормонально-активной аденомы с точностью 73,3% без стимуляции кортиколиберином и 93,3% со стимуляцией [40, 157]. В другом исследовании, у 26 пациентов без аденомы или с аденомой меньше 6 мм селективный забор крови из НКС позволил правильно локализовать сторону хирургического вмешательства с достижением стойкой ремиссии в 85% случаев [160]. Применение 2.7-F микрокатетера позволило локализовать положение микроаденомы у 18 пациентов с БИК, т.е. селективная установка микрокатетеров может давать преимущество по локализации опухоли гипофиза [162, 196]. Однако это утверждение действительно только при отсутствии аномального венозного оттока от гипофиза.

1.2.8. Альтернативные методы забора крови от гипофиза

Помимо забора крови из НКС, разрабатывались методики забора крови из внутренних яремных вен и кавернозных синусов головного мозга.

Забор крови из внутренних яремных вен технически значительно проще, однако обладает несколько меньшей точностью. В исследовании с участием 74 больных с БИК и 11 с АКТГ эктопией в разные дни проводился забор крови из НКС и из внутренних яремных вен. Оба метода показали одинаково высокую специфичность - 100%, но чувствительность отличалась - 94% для забора крови из НКС и 83% для забора крови из внутренних яремных вен, и лишь при условии изменения стандартных градиентов (положительный результат при базальном градиенте $> 1,7$; а после стимуляции > 2) [17, 40, 205, 206]. В результате похожего исследования с использованием стандартных градиентов (≥ 2 исходно и ≥ 3 на стимуляцию) чувствительность метода для забора крови из НКС составила 94% и для метода забора крови из внутренних яремных вен - 81% [17,40].

По данным некоторых исследователей точность метода может быть улучшена при заборе крови из кавернозных синусов [17,40, 214, 220].

Технически процедура похожа на проводимый селективный забор крови из НКС. Однако кончик катетера должен быть заведён выше и его положение уточняется ручным введением небольшого количества контраста (венографией кавернозного синуса), что чревато развитием пареза черепных нервов. Кроме того, не во всех исследованиях показано диагностическое преимущество метода по отношению к забору крови из НКС, а частота неврологических осложнений выше при более высоком положении катетера [17,40,224].

1.2.9 Применение десмопрессина в качестве альтернативного кортиколиберину стимуляционного агента в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов

Кроме анализа различных техник забора, проводятся исследования эффективности альтернативных методов стимуляции АКТГ. Десмопрессин – длительно действующий аналог вазопрессина - начали использовать в качестве стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма в 1993 году [17,40, 230]. Гиперстимуляция АКТГ в ответ на введение десмопрессина объяснялась высокой экспрессией аргинин-вазопрессиновых рецепторов 1, 2 и 3 в клетках кортикотропиномы [232, 235]. Периферическая проба с десмопрессином активно исследовалась для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма в России в ФГБУ ЭНЦ [40, 218]. Однако очень скоро повышенная продукция АКТГ в ответ на введение десмопрессина была обнаружена у здоровых добровольцев и у 28,5% пациентов с доказанной АКТГ-эктопией [13,17,40,209]. Кроме того, повышение АКТГ и кортизола в ответ на введение десмопрессина в большей степени было обусловлено экспрессией рецепторов 2 типа и не коррелировало с экспрессией 1 и 3 типов рецепторов [204, 216]. Рецепторы 2 типа, в свою очередь, экспрессировались не во всех кортикотропиномах [182, 203].

В одной работе наряду с диагностическими возможностями метода селективного забора крови на фоне стимуляции десмопрессином у 56 пациентов с АКТГ-зависимым ЭГ исследовались возможности латерализации аденомы. Градиент центр/периферия ≥ 2 был обнаружен у 40 пациентов исходно и у 47 больных ≥ 3 в ответ на стимуляцию десмопрессином. АКТГ-эктопия была выявлена у 5 человек (3 опухоли лёгких и 2 локализации в тимусе) из 9 пациентов без градиента АКТГ. Не было ни одного ложно-положительного случая. Чувствительность метода, таким образом, составила 92,1%, а специфичность 100%. Латерализация аденомы (градиент $\geq 1,4$) была получена у 80,8% больных исходно

и у 97,8% после стимуляции десмопрессином. Хирургическое подтверждение правильности этой оценки было получено в 78,7% случаев [40, 193, 234].

1.2.10 Ограничения метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

Существует целый ряд ограничений метода забора крови из НКС. Абсолютно необходимым условием проведения забора крови является подавление нормальных кортикотрофов гипофиза, поэтому дополнительное подтверждение высокого уровня кортизола в слюне или моче до проведения селективного забора крови из НКС является важным и обязательным условием. Исследования, проведённые на здоровых добровольцах без гиперкортицизма и на пациентах с псевдокушингом, показали, что благодаря нормальной пульсирующей секреции АКТГ градиент центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию кортиколиберинном соответствует таковому у больных с БИК [18, 175, 233]. По этой же причине забор крови будет неинформативен в случае гиперкортицизма в стадии ремиссии. Также неоправдано проведение селективного забора крови из НКС у больных с надпочечниковым генезом гиперкортицизма. Даже при неопределяемом уровне АКТГ на периферии, градиент центр/периферия как правило сохраняется и в некоторых случаях может увеличиваться в ответ на стимуляцию кортиколиберинном [138, 159]. Существуют и другие ограничения метода, которые становятся причиной ложно-отрицательных и ложно-положительных результатов забора крови. Вероятные причины ошибок суммированы ниже.

Возможные причины ошибки селективного забора крови из нижних каменистых синусов

<u>Ложно-положительный результат :</u>
-Отсутствие супрессии нормальных кортикотрофов (здоровые люди)
-Циклический гиперкортицизм

-Применение препаратов, блокирующих синтез кортизола (кетоконазол, метирапон, митотан, аминоглутетамид)
-Двусторонняя адреналэктомия
-Пациенты, получающие глюкокортикоиды
-Синдром псевдокушинга
-Гиперкортицизм мягкого течения (невысокий уровень кортизола)
-Эктопическая опухоль, секретирующая кортиколиберин
<u>Ложно-отрицательные результаты :</u>
-Особенности анатомического венозного оттока от гипофиза
- Неадекватная техника катетеризации (невозможность катетеризировать каждый синус или смещение катетера в течения процедуры)

1.2.11 Варианты улучшения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

Одна из наиболее частых причин снижения чувствительности селективного забора крови из НКС – неверная установка катетера в ходе забора крови. Для контроля положения катетера было предложено наряду с АКТГ исследовать содержание других гормонов гипофиза в частности: гормон роста, тиреотропный гормон (ТТГ), альфа-субъединицу и пролактин [95, 138].

Пролактин секретируется передней долей гипофиза в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими гормонами. Кроме того, расположение нормальных лактотрофов в гипофизе достаточно удалено от кортикотрофов и эти клетки чрезвычайно редко вовлекаются в патологический процесс, связанный с ростом аденомы [40, 98, 139]. Концентрации уровней гормонов ТТГ, гормона роста и альфа-субъединицы могут быть подавлены у пациентов с ЭГ. В связи с этим, современные исследования в основном ориентированы именно на пролактин как маркер успешной катетеризации нижних каменистых синусов [151, 229]. Дополнительное значение определение уровня пролактина и расчет его градиента

приобрело после предложения использовать АКТГ/пролактин нормализованное соотношение (отношение максимального градиента АКТГ после стимуляции кортиколиберином к ипсилатеральному градиенту базального пролактина), которое согласно пилотному исследованию самостоятельно позволяет повысить чувствительность селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберином [17,40,168,195, 219].

1.2.12 Возможные осложнения селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

Наиболее частое осложнение метода – гематома в месте пункции бедренной вены (3-4%) [124]. Кроме того, ряд неспецифических осложнений могут быть обусловлены введением йодсодержащего контраста (аллергическая реакция, нарушение функции почек), гепарина (кровотечение, тромбоцитопения). Необходимо учитывать лучевую нагрузку при флюороскопических исследованиях (в среднем 0,9 МзВ). Возможны инфекционные осложнения при нестерильности катетера. При прохождении катетера некоторые больные могут испытывать дискомфорт, головную боль, боль или шумы в ушах [128, 135]. Желательно предупреждать больного о возможности таких ощущений заранее.

Описаны единичные случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии [153], повреждение ствола мозга (до 0,2%), транзиторный парез 6 пары черепно-мозговых нервов [161], один случай субарахноидального кровоизлияния и обструктивной гидроцефалии [166], один случай инсульта в зоне мосто-мозжечкового соединения [45, 103].

Имеются данные, что прекращение процедуры при развитии новой неврологической симптоматики в течение забора крови, позволяет минимизировать или предотвратить развитие неврологических осложнений [106,107,108].

1.3. Сравнительный венозный двусторонний забор крови из центральных надпочечниковых вен в алгоритме диагностики при первичном гиперальдостеронизме

В настоящий момент первичный гиперальдостеронизм (ПГА) признается одной из основных причин артериальной гипертензии (АГ). По современным данным, распространенность ПГА составляет до 15% от всех артериальных гипертензий (АГ) и до 30% от вторичных (симптоматических) АГ [131]. Оценка распространенности ПГА до недавнего времени варьировала от 0,05% до 2%, что, вероятно, было связано с отсутствием надежного скринингового теста, а также переоценкой гипокалиемии и стойкой АГ, как основных диагностических критериев ПГА [165]. С внедрением Hiramatsu в 1981 году в клиническую практику определения соотношения альдостерона (А) к активности ренина плазмы (АРП), выявляемость ПГА значительно возросла [132].

С момента активного применения АРС проводилось множество исследований, пытающихся установить алгоритм диагностики ПГА [161]. Однако, в настоящий момент вопрос формирования единого диагностического алгоритма ПГА остается открытым.

Спорным является вопрос выбора высокоспецифичного теста, подтверждающего наличие ПГА. Ни один из четырех существующих тестов (тест с каптоприлом, тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест с флудрокортизоном, тест с физиологическим раствором), не может быть предложен в качестве предпочтительного, что связано с вопросами безопасности, сложностью выполнения и специфичностью их в каждом конкретном случае. Тем не менее, проведение их для подтверждения ПГА, является обязательным, так как позволяет уменьшить количество ложноположительных диагнозов ПГА, и избавляет от необходимости проведения сложных дорогостоящих диагностических исследований.

На сегодняшний день чувствительность методов диагностики ПГА является достаточно высокой. Однако, это привело к проблеме низкой специфичности как первичной диагностики ПГА, так и альдостерон-продуцирующей аденомы (АПА). Гипердиагностика ПГА привела к необоснованному применению дорогостоящих и инвазивных методов дифференциальной диагностики редких форм ПГА (ССВЗК), и как следствие этого к необоснованным оперативным вмешательствам при гормонально неактивных аденомах надпочечника, когда ССВЗК не проводился за «очевидностью» диагноза АПА [13,40,115].

Не менее актуальным вопросом является стандартизация методики ССВЗК, которая в настоящее время остается единственным методом дифференциальной диагностики двух основных нозологических форм ПГА. Однако, низкая результативность данной диагностической процедуры, связанная с техническими особенностями ее выполнения, не всегда позволяет рассматривать этот метод диагностики в качестве “золотого стандарта”.

Успех лечения и прогноз у этих больных напрямую зависят от своевременности диагноза, от понимания преимуществ и недостатков диагностических тестов ПГА, формирования правильных показаний к ССВЗК, подходов к дальнейшей терапии или оперативных вмешательств. Возможность полного излечения части пациентов с ПГА при своевременной диагностике и выборе оптимальной тактики, а также современные эпидемиологические представления о распространенности заболевания делают проблему лечебно-диагностической концепции ПГА особенно актуальной.

1.3.1. Особенности анатомического строения надпочечниковых вен.

Исторически выполнение ССВЗК всегда было сопряжено с некоторыми техническими трудностями. В первую очередь, с селективной катетеризацией правой надпочечниковой вены, небольшая длина и диаметр которой часто не

позволяют получить оптимальное количество крови, а следовательно, отличить ее от других сосудов.

Отток крови от надпочечников осуществляется по центральным венам надпочечников (Рисунок 12).

Справа центральная надпочечниковая вена впадает непосредственно в НПВ, как правило, по задней стенке, что получило подтверждение в исследовании Daunt et al. [88].

Monkhouse и Khalique [144] отмечают, что надпочечниковые вены могут быть удвоены, а иногда утроены. Однако, несмотря на то, что некоторые из этих вен могут впадать в нижнюю диафрагмальную или правую почечную вены, всегда существует центральная вена надпочечника, впадающая непосредственно в НПВ.

Некоторые авторы [143, 145] отмечают впадение вен надпочечников в печеночные вены. Так, Bookstein et al. заявляет о 10% распространенности данной анатомической особенности [145].

Однако, по данным Gagnon R. и Monkhouse WS, Khalique A., такая закономерность на трупах не подтверждается, что совпадает с результатами Daunt et al.

Так, по данным Daunt et al. из 800 проведенных ССВЗК в 2 случаях наблюдалось сообщение с поверхностными печеночными венами справа. Также справа вены надпочечников могут впадать в правую почечную вену.

Анатомия центральной вены надпочечника слева также чрезвычайно “постоянна” [141-144]. Как правило, она идет вниз по направлению к верхнему краю левой почечной вены, принимая нижнюю диафрагмальную вену, вместе с которой, они формируют различный по протяженности общий ствол перед непосредственным впадением в левую почечную вену.

Очень редко, левая надпочечниковая и нижняя диафрагмальная вены отдельно впадают в левую почечную вену (менее 1% случаев).

Оба надпочечника имеют большое количество поверхностных, эмиссарных, или капсулярных вен, которые берут свое начало от поверхности надпочечников и

впадают в околопочечную клетчатку, иногда пенетрируя капсулу почки, в частности справа [145]. Редко эти вены сообщаются с нижними диафрагмальными или межреберными венами.

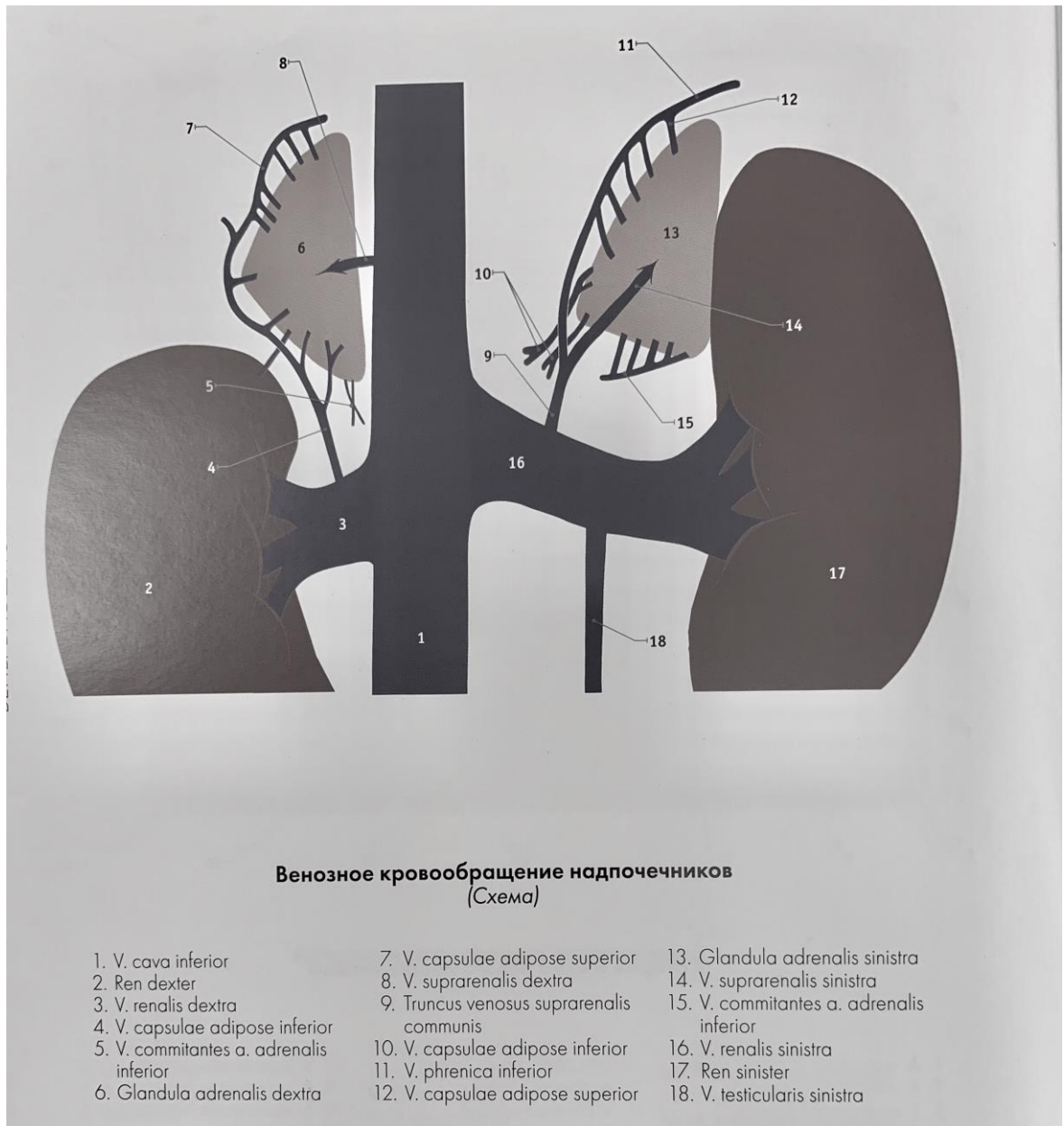


Рисунок 12. Венозное кровообращение надпочечников.

Слева надпочечниковая вена может впадать не только в почечную вену, но и иметь сообщение с непарной и полунепарной венами, визуализация которых, является достоверным критерием селективности катетеризации слева, или подтверждением интраадrenalового положения катетера.

Strack et al. [146] описали аномально впадающую левую надпочечниковую вену в НПВ (Рисунок 13).

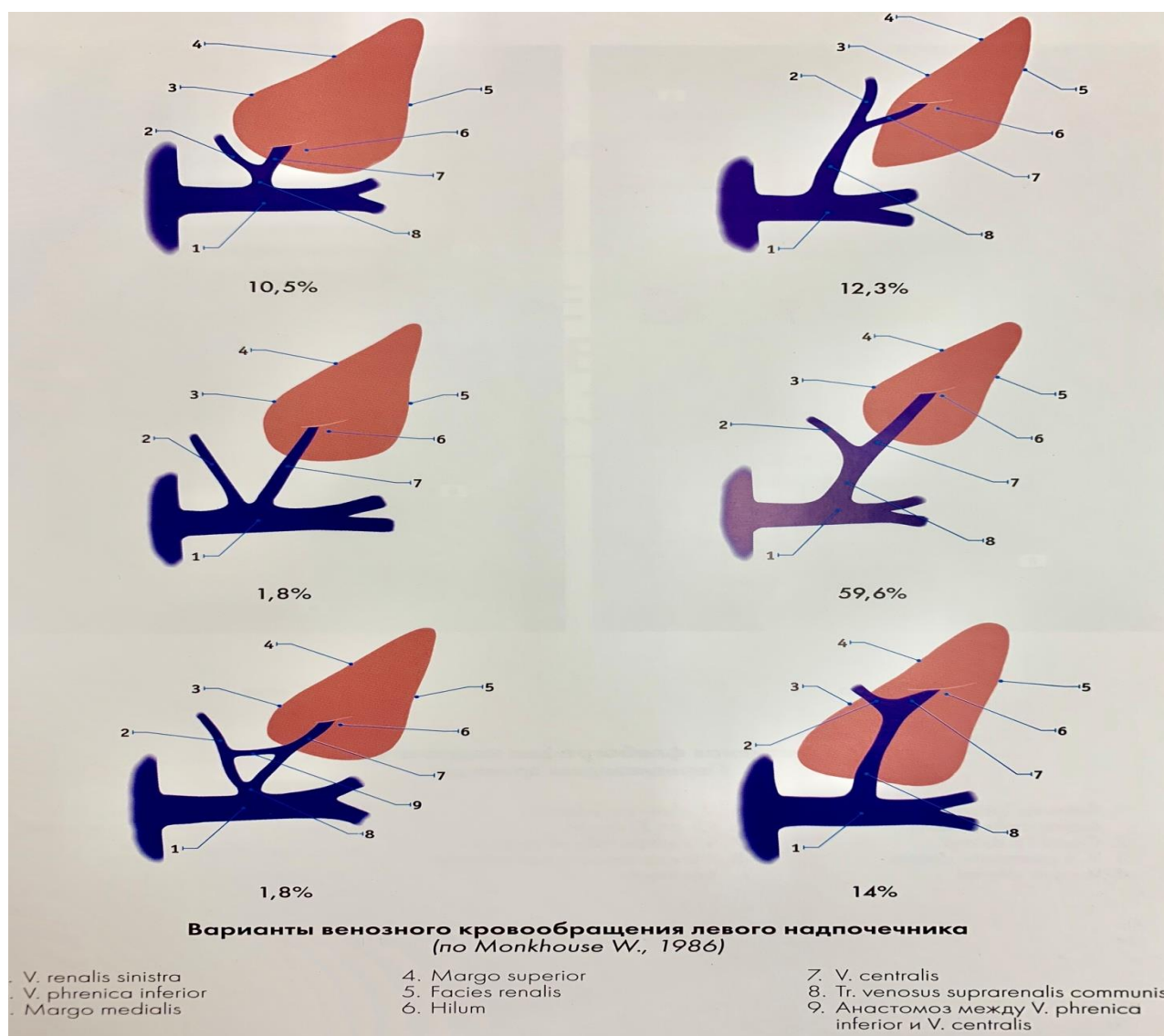


Рисунок 13. Варианты венозного кровообращения левого надпочечника.

Левая надпочечниковая вена имеет диаметр 4-5 мм, а длину 1-4 см до конfluence с нижней диафрагмальной веной. Общий ствол обеих вен до впадения в левую почечную вену составляет 1- 3 см [50].

1.3.2. Особенности ангиоархитектоники правой надпочечниковой вены.

Визуализация правой надпочечниковой вены является “критическим” моментом ССВЗК.

В исследованиях на трупах правая надпочечниковая вена составляет 1-15 мм в длину и 3,5-5 мм в диаметре.

Daunt et al. описывают 5 основных вариантов анатомического строения правой надпочечниковой вены [10,11,12,13,14]:

1. Интраадrenalовый фрагмент вены с основным стволом и множеством дополнительных ветвей, располагающихся под острым углом друг к другу. Это может создавать дополнительные трудности в дифференциальной диагностике с дополнительной печеночной веной (Рисунок 14).

2.



Рисунок 14. Интраадrenalовый фрагмент вены с основным стволом и множеством дополнительных ветвей.

3. “Дельта – участок” с неудовлетворительным контрастированием внутренней структуры надпочечника (Рисунок 15).

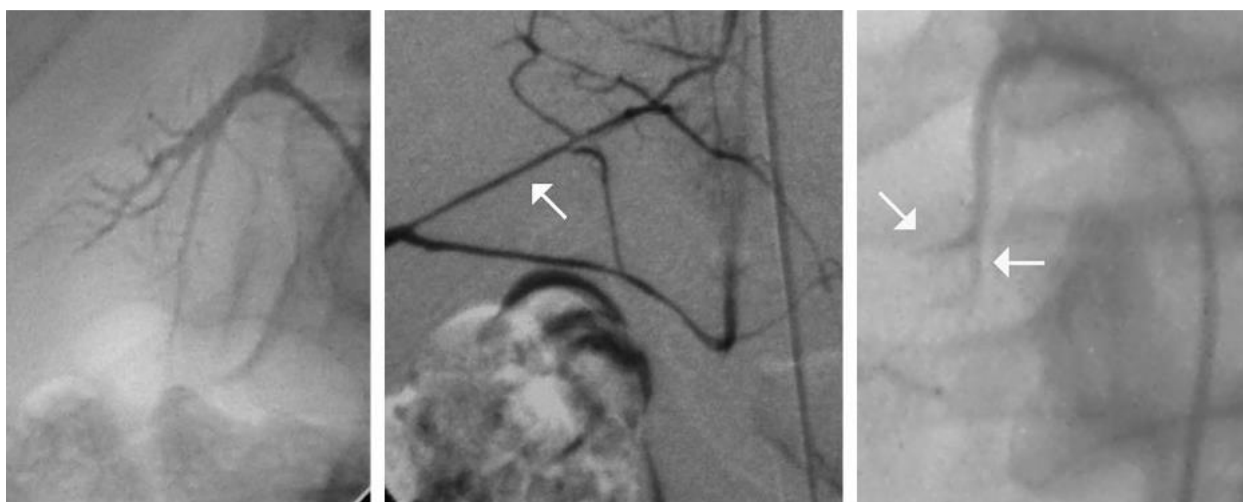


Рисунок 15. Правая надпочечниковая вена - “Дельта – участок”

4. Сосудистый рисунок, напоминающий треугольник, практически с полным отсутствием дополнительных ветвей (Рисунок 16).

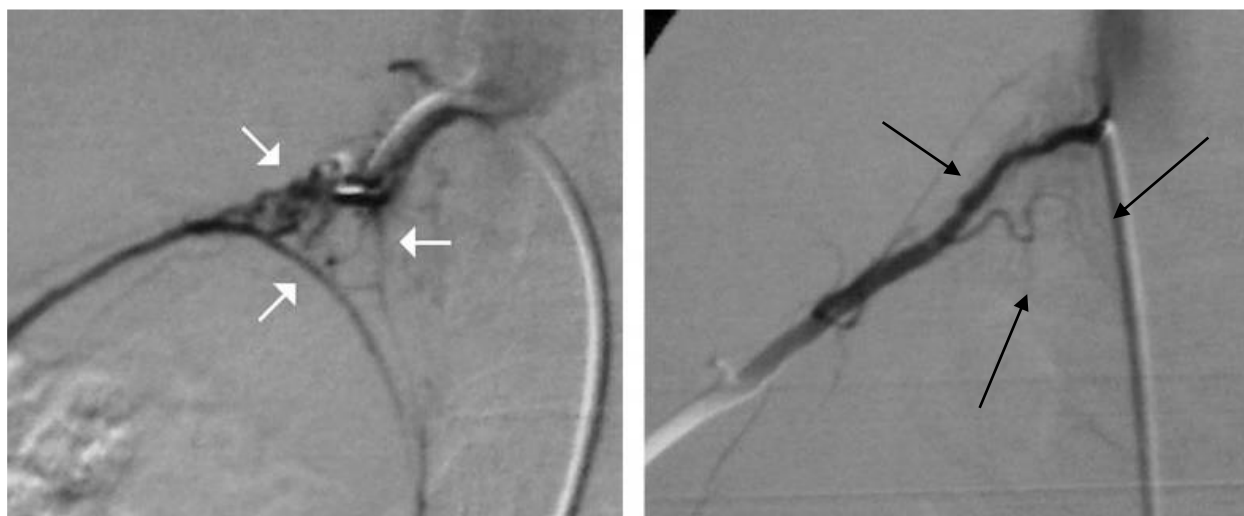


Рисунок 16. Правая надпочечниковая вена - сосудистый рисунок, напоминающий треугольник.

5. Отсутствие четко определяемых дополнительных ветвей при наличии основного ствола правой надпочечниковой вены, подтвержденного по данным КТ. Частота встречаемости данной ангиографической картины составляет 1 случай на 30 ССВЗК (Рисунок 17).

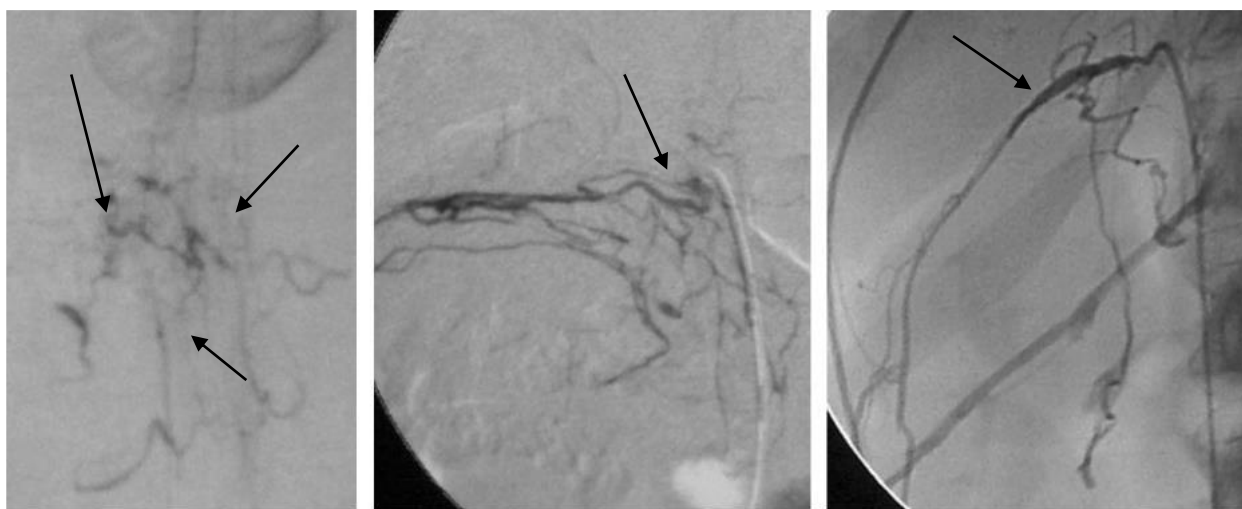


Рисунок 17. Правая надпочечниковая вена - отсутствие четко определяемых дополнительных ветвей

6. Центральная вена надпочечника с отходящими от нее тонкими “звездообразными” ветвями (Рисунок 18).

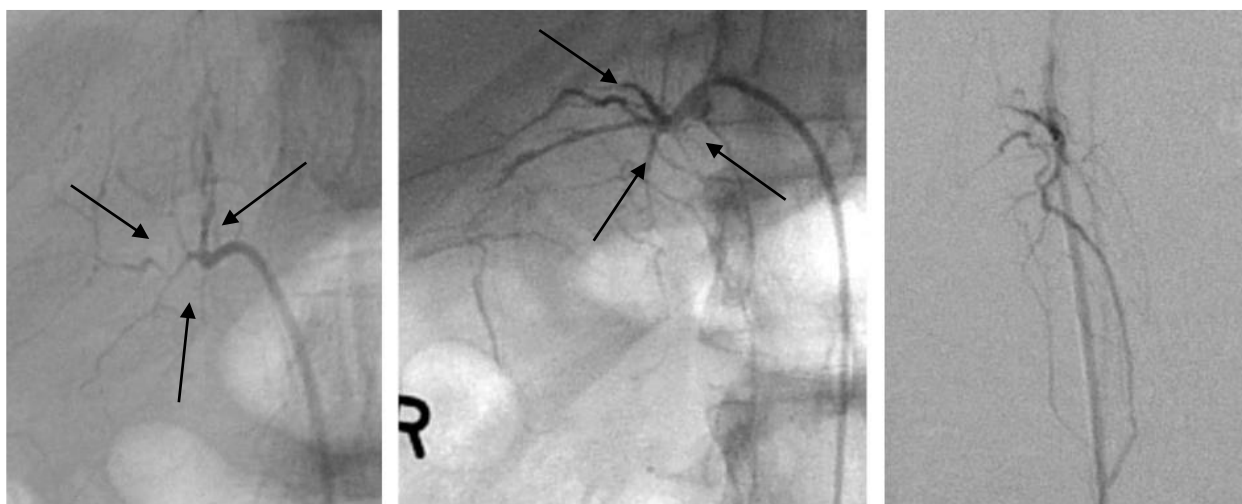


Рисунок 18 Правая надпочечниковая вена представлена “звездообразными” ветвями

Возможно самая важная ангиографическая находка – обнаружение сообщения между центральной веной надпочечника и поверхностными или эмиссарными венами его капсулы. Это может являться своеобразным критерием селективности

катетеризации. Эмиссарные вены могут иметь сообщение с правой почечной веной, межреберными венами, диафрагмальной веной или НПВ [49]. Они должны контрастироваться с помощью разветвленной сети дополнительных печеночных вен, идущих в краниальном направлении к основной печеночной вене. Такая разветвленная сосудистая сеть позволяет добиться удовлетворительного контрастирования внутренней структуры надпочечника без дискомфортных ощущений для пациента.

1.3.3 ССВЗК - единственный метод дифференциальной диагностики нозологических форм первичного гиперальдостеронизма.

После определения АРС и проведения подтверждающих тестов третьим этапом диагностической концепции является дифференциальная диагностика различных нозологических форм ПГА, которая может потребовать проведения различных методов обследования, в первую очередь компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографией.

Ни в одном из исследований, где проводилась сравнительная характеристика КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении альдостером [40,50, 62], достоверных преимуществ одного метода исследования перед другим зафиксировано не было. Так Lingman et al. в ретроспективном обзоре 34 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА и хирургически верифицированной АПА продемонстрировал одинаковую чувствительность и специфичность КТ (86% и 87%) и МРТ (87,5% и 87,5%) в выявлении альдостером.

Латерализация источника гиперпродукции альдостерона крайне важна для выбора адекватного метода лечения ПГА [76]. Односторонняя адреналэктомия при АПА приводит к нормализации уровня калия и улучшению течения АГ у всех больных, и к полному излечению от АГ у 30 - 60% пациентов. При ИГА как односторонняя, так и тотальная адреналэктомия редко улучшают течение АГ. В данном случае оптимальной лечебной тактикой является консервативная терапия. При одностороннем поражении, в качестве альтернативной лечебной концепции, можно

рассматривать медикаментозную терапию при отказе пациента от оперативного лечения или нецелесообразности его проведения, в связи со стойким поражением органов-мишеней [71].

С учетом отсутствия возможности инструментальных методов обследования надежно выявлять аденомы или достоверно отличать гормонально-неактивные опухоли от АПА, в настоящее время ССВЗК является наиболее точным методом дифференциального диагноза форм ПГА. Роль ССВЗК, как метод выбора, в топической диагностике ПГА подтверждается многими авторитетными исследованиями [67,68].

В июне 2008 г. в *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* впервые были опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ПГА (1). Необходимость систематизации данных в вопросе диагностики этого клинического синдрома, дифференциальной диагностики нозологических форм ПГА, а также выборе оптимального метода лечения возникла в связи с:

1. Изменившимися представлениями о распространенности ПГА - 10-15% от лиц с эссенциальной АГ по сравнению с ранее считавшейся 0,05-2% распространенностью;
2. Пересмотром структуры заболевания, сдвиг в которой произошел в сторону двусторонних форм, т.е. превалирует ИГА;
3. Возможностью полного излечения части пациентов в случае своевременной диагностики заболевания.

В настоящее время диагностическая концепция ПГА предполагает этапность применения тестов. На первом этапе всем пациентам групп скрининга определяют АРС, которое является самым надежным и доступным тестом первичной диагностики. Несмотря на высокую чувствительность АРС, низкая специфичность теста может привести к большому числу ложноположительных диагнозов ПГА. Сложности подготовительного этапа определения АРС с последующей интерпретацией получаемых данных детально изложены в клинических рекомендациях. На втором

этапе, при повышенном уровне АРС, необходимо проведение высокоспецифичного функционального теста, верифицирующего автономную продукцию альдостерона. Из 4 существующих тестов (тест с флудрокортизоном, тест с физиологическим раствором, тест с пероральной натриевой нагрузкой и тест с капотеном) ни один не может быть предложен в качестве оптимального. Однако проведение верифицирующего теста является обязательным, так как позволяет уменьшить количество ранее полученных ложноположительных результатов. На наш взгляд, тест с внутривенной натриевой нагрузкой является предпочтительным в связи с:

1. Высокой чувствительностью и специфичностью теста с физиологическим раствором (90% и 96% соответственно);
2. Трудоемкостью проведения теста с флудрокортизоном;
3. Отсутствием широкой возможности определения уровня альдостерона в суточной моче методом HPLC-танDEMной масс-спектрометрии при проведении теста с пероральной натриевой нагрузкой;
4. Большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста с капотеном.

Критерии подтверждения диагноза ПГА в ходе теста с физиологическим раствором, преимущества и недостатки всех верифицирующих тестов также подробно отражены в клинических рекомендациях.

Повышенный уровень АРС вкупе с положительным функциональным тестом является лишь подтверждением автономной продукции альдостерона. Необходимо подчеркнуть, что выбор оптимального метода лечения является задачей третьего этапа, который предполагает проведение сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССВЗК) - “золотого стандарта” и единственного метода дифференциальной диагностики нозологических форм ПГА. Важность дифференциального диагноза обусловлена тем, что хирургическое лечение целесообразно лишь при одностороннем варианте ПГА. При ПГА или гормонально-неактивной опухоли надпочечника, ошибочно принятой за источник продукции альдостерона, оперативное лечение является необоснованным.

Чувствительность и специфичность ССВЗК при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона – 95% и 100%, КТ – 78% и 75% соответственно [2, 4]. Ограничения КТ в диагностике форм ПГА связаны с тем, что небольшие альдостерон-продуцирующие аденомы (АПА) могут быть интерпретированы как ИГА при двустороннем, или множественном характере узлового поражения надпочечников, или не быть выявлены за счет малого размера. В одной из работ, куда были включены 143 пациента с хирургически подтвержденной АПА, каждая пятая аденома имела размер менее 1 см в диаметре [5].

Daunt et al. [6] заявляет о 50% встречаемости аденом размером менее 1 см среди всех хирургически верифицированных альдостером. Кроме того, «очевидные» надпочечниковые аденомы небольшого размера фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии.

Необходимо помнить, что односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника типичны для пациентов старше 40 лет и не отличаются от альдостером по данным КТ [7]. С другой стороны, односторонняя надпочечниковая гиперплазия (ОНГ) может выявляться на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах или полностью соответствовать рентгенологической картине нормальных надпочечников [63, 64].

В нескольких исследованиях проводилась сравнительная характеристика КТ и МРТ в выявлении альдостером [8, 9, 156], ни в одном из которых достоверных преимуществ одного метода исследования перед другим зафиксировано не было. Так Lingman et al. (10) в ретроспективном обзоре 34 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА продемонстрировал одинаковую чувствительность и специфичность КТ (86% и 87%) и МРТ (87,5% и 87,5%) в выявлении альдостером.

Первостепенная роль ССВЗК в диагностике конкретной нозологической формы ПГА подтверждается многими авторитетными исследованиями, самое значительное из которых приведено ниже [1, 3, 4, 10].

В сентябре 2009 г. в *Annals of Internal Medicine* опубликованы результаты

мета-анализа по сравнительной характеристике ССВЗК и методов топической диагностики (КТ и МРТ) в дифференциальной диагностике уни- и билатеральных вариантов ПГА. Были проанализированы данные PubMed, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library с 1977 по апрель 2009.

Критериями включения в мета-анализ явились лабораторно подтвержденный диагноз ПГА, данные КТ/МРТ и ССВЗК. Из 472 исследований указанным критериям соответствовали 38 с общим количеством пациентов 950. В 37, 8% случаев (359 пациентов из 950) данные КТ не совпадали с результатами ССВЗК. Полагаясь исключительно на данные КТ, адреналэктомия была бы необоснованно выполнена в 14, 6% случаев, где по данным ССВЗК была выявлена двусторонняя гиперпродукция альдостерона. В 19, 1% случаев результаты ССВЗК свидетельствовали об односторонних вариантах ПГА и не соответствовали двусторонним изменениям в надпочечниках по данным КТ/МРТ. В 3, 9% случаев односторонняя гиперпродукция альдостерона была определена на стороне, контрлатеральной стороне поражения по данным КТ.

Таким образом, становится очевидным, что данные КТ/МРТ могут ввести в заблуждение клинициста при определении тактики ведения пациента.

В настоящее время, вопрос формирования критериев для проведения данной диагностической процедуры до сих пор остается дискуссионным. Некоторые авторы предлагают выполнять ССВЗК всем пациентам с ПГА [2], другие – избирательно используют этот метод, полагая, что ССВЗК не показан пациентам моложе 40 лет с односторонней очевидной аденомой по данным КТ [2, 3, 12].

Однозначными условиями для данной диагностической манипуляции являются лабораторно подтвержденный диагноз по результатам высокоспецифичного верифицирующего теста, а также желание пациента подвергнуться оперативному лечению в случае выявления унилатеральных форм ПГА.

Необходимо отметить, что у больных с односторонней формой ПГА практически всегда существует возможность достижения целевых цифр АД и нормокали-

емии медикаментозными средствами. У части больных с альдостеромами и необратимыми изменениями органов мишеней риск оперативного лечения достаточно высок, в то же время операция не приведет к отказу от медикаментозной терапии. У этих пациентов проведение ССВЗК представляет лишь академический интерес.

В настоящее время ССВЗК – «золотой стандарт» и единственный метод дифференциальной диагностики ПГА, чувствительность и специфичность которого составляет 95% и 100% соответственно.

Одновременный двусторонний ССВЗК является трудным для выполнения методом и используется немногочисленными исследователями. Большая часть исследователей предпочитает использовать методику последовательной катетеризации сначала правой, а затем левой надпочечниковых вен.

Критерии результативности метода различаются в зависимости от протокола исследования.

В настоящее время существует три протокола проведения ССВЗК:

1. Нестимулированный забор крови, то есть забор крови на фоне эндогенной стимуляции АКТГ в ранние утренние часы.
2. Нестимулированный забор крови в комбинации с болюсным введением синтетического кортикотропного агента (cosyntropin).
3. Стимулированный синтетическим кортикотропным агентом (непрерывной капельной инфузией) забор крови.

При отсутствии стимуляции синтетическим кортикотропным агентом ССВЗК должен выполняться в утренние часы после ночного лежачего положения. Этот подход помогает избежать колебаний концентрации альдостерона у больных с ангиотензин-зависимыми вариантами ПГА. Помимо этого, используется утренний высокий уровень эндогенного АКТГ, который оказывает стимулирующее влияние на продукцию альдостерона при всех вариантах ПГА [24]. Применение Cosyntropin-стимулированной методики позволяет минимизировать стресс-индуцированные колебания уровня альдостерона, увеличить градиент кортизола между надпочечниковой и нижней полой венами, а также максимально увеличить уровень

альдостерона из АПА и избежать несекреторной фазы [26].

При болюсном применении синтетического кортикотропного агента ССВЗК выполняется дважды - до и после введения препарата. Некоторые авторы считают, что при данном протоколе исследования диагностическая точность ССВЗК снижается, так как кортикотропин, применяемый болюсно, может фактически увеличить продукцию альдостерона из надпочечника, не имеющего АПА в большей степени, чем из контрлатерального надпочечника [133,134,156].

В доступной российской литературе нами найдено небольшое количество работ, посвященных выполнению данной процедуры. Так, Ветшев П.С. и соавт. [25, 73] обсуждают необходимость проведения ССВЗК при выборе адекватного метода лечения ПГА. Покровский А.В. и соавт. [25, 77] приводят результаты многолетнего наблюдения за пациентами после односторонней портализации надпочечниковой и почечной крови при первичном гиперальдостеронизме, однако ССВЗК, как метод дифференциальной диагностики ПГА, не обсуждается.

С учетом отсутствия регистрации препаратов АКТГ (коситропин) в Российской Федерации единственным возможным протоколом проведения данной процедуры является нестимулированный забор крови.

Внедрение ССВЗК в клиническую практику в РФ весьма актуально, в связи с:

1. Изменившимися эпидемиологическими данными: распространенность ПГА составляет 10-15% от лиц с эссенциальной АГ;
2. Преобладанием двусторонних форм в структуре заболевания, при которых оперативное лечение является ошибочным;
3. Высокой распространенностью гормонально-неактивных объемных образований надпочечников у лиц старшей возрастной группы;
4. Низкой чувствительностью и специфичностью КТ (78% и 75% соответственно) в вопросе дифференциальной диагностики уни- и билатеральных форм ПГА.

1.3.4. Технические особенности выполнения ССВЗК.

Некоторые авторы подчеркивают, что КТ высокого разрешения является обязательным и необходимым условием успешного проведения ССВЗК. С помощью современных компьютерных томографов с пошаговым срезом 2-3 мм правая надпочечниковая вена может быть выявлена более чем в 50% случаев. При идентификации правой надпочечниковой вены своеобразным ориентиром может служить уровень тела позвонка, его отростков, или межпозвоночного диска. Как правило, катетер устанавливают на 1 см выше предполагаемой локализации надпочечника по данным КТ, что значительно уменьшает время поиска центральной вены справа. При невозможности найти вену в качестве ее второй вероятной диспозиции рассматривается середина надпочечника.

Интересны технические особенности катетеров, используемых Daunt et al. при выполнении ССВЗК. Как правило, это 5- или 5,5 F-катетеры. Несмотря на то, что многие используют реверсивные катетеры для правой надпочечниковой вены, автор отдает предпочтение C2 Cobra с односторонним 3 мм отверстием на конце. Daunt et al. пришел к выводу, что наличие двусторонних отверстий на кончике катетера приводит к большому количеству неудовлетворительных результатов с низким уровнем кортизола, за счет разведения образцов кровью из НПВ. При “узкой” НПВ C1 катетер может оказаться полезным. Иногда может потребоваться реверсивный катетер по типу Simons I или Mikaelsson. Для получения образцов крови из левой надпочечниковой вены часто используется C2 катетер.

Введение контрастного вещества во время ССВЗК должно быть очень аккуратным и медленным для предупреждения возможного разрыва надпочечниковых вен. Как правило, используют не более 3 мл контрастного вещества, инъекция которого осуществляется очень медленно. Формального проведения флебографии для более детального описания структуры надпочечника стараются избегать. Если не удастся получить картину венозной сети за счет смыва крови в НПВ справа, или левую почечную вену слева, скорость введения контрастного вещества осуществляется медленно и дозированно [17, 39].

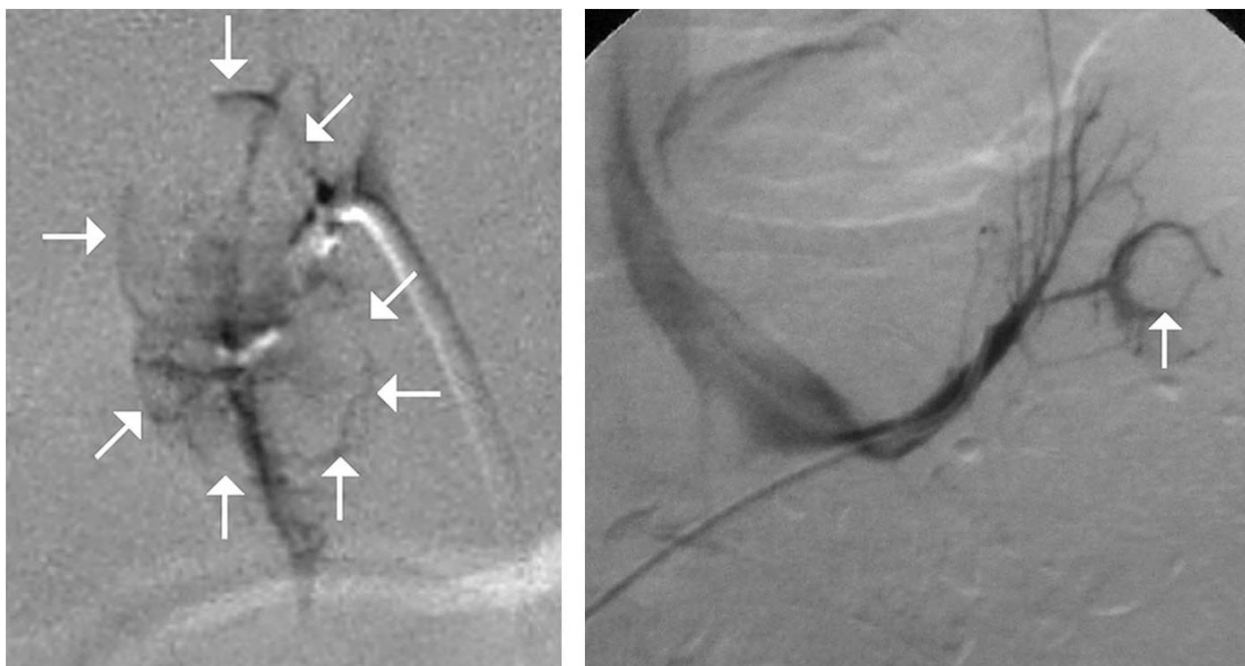


Рисунок 19. Четкая визуализация аденомы при контрастировании.

При контрастировании возможна четкая визуализация аденомы, однако это не является обязательной целью исследования. При этом важно отметить, что выполнение флебографий, позволяет оценить позиционирование кончика катетера, для истинной цели венозного забора – получение концентрационного градиента венозной крови из надпочечников относительно периферической пробы. (Рисунок 19).

1.3.5. Лабораторные особенности.

Объем крови должен быть 5-6 мл. Справа трудно получить достаточное количество крови, так как присасывание шприцем сосудистой стенки может привести к коллапсу последней. Наличие отверстий на кончике катетера, а также некоторые технические приемы, перечисленные ниже позволяют избежать этой проблемы:

1. Забор крови должен осуществляться постепенно, медленно.
2. В шприце должен быть воздух для уменьшения эффективного присасывающего эффекта.
3. «Свободный дренаж», то есть самостоятельное поступление крови из катетера в пробирку.

Недавнее исследование продемонстрировало еще одну техническую сложность: слишком большое количество контрастного вещества может привести к формированию геля в пробирке, а значит к невозможности получения достаточного количества крови для интерпретации результатов [29]. В связи с чем, целесообразно удалить контрастное вещество из системы перед осуществлением забора крови.

1.3.6. Стратегические подходы к катетеризации правой надпочечниковой вены.

Daunt et al. использует следующую методику. Катетер продвигается к предполагаемому местоположению правой надпочечниковой вены на основании данных КТ и ротируется по направлению к задней стенке НПВ. В большинстве случаев, катетер “провалится” в устье правой надпочечниковой вены практически мгновенно. Поиск вены справа начинается с задней стенки НПВ с последующим ротированием катетера под углом 45 направо и налево. Несмотря на кажущуюся видимость успешного продвижения катетера таким образом в ту или иную сторону, данные КТ зачастую подтверждают иллюзорность этой методики, так как практически всегда правая надпочечниковая вена впадает в НПВ по задней стенке. Иногда, поиск устья вены может быть несколько смещен в краниальном, реже – в каудальном направлении. Поиск центральной вены справа в такой манере занимает в среднем 5 минут.

В случае безуспешного первоначального поиска С2 катетер может быть заменен на С1 катетер, который обеспечивает более плотное прилегание, в случае впадения вен надпочечника под острым углом или в случае узкой НПВ. Если и этот расширенный поиск оказался нерезультативным, могут быть использованы катетеры Simmons 1 и Mikaelson. Однако реверсивный катетер может слишком глубоко проникнуть в структуру надпочечника, что приведет к суперселективной катетеризации, а значит к упущению оттока крови из аденомы. Или к вклиниванию катетера в стенку сосуда, что может увеличить вероятность экстравазации контрастного вещества.

Если все вышеописанные методики оказались нерезультативными, образец крови, взятый у задней стенки НПВ, на несколько миллиметров выше предполагаемого уровня устья правой надпочечниковой вены может оказаться информативным. Это бывает связано с ламинарным током крови существующего венозного возврата как в почечных, так и в надпочечниковых венах [31,39, 239].

1.3.7. Стратегические подходы к катетеризации левой надпочечниковой вены.

После получения как минимум двух образцов крови справа, С2 катетер передвигается влево. Когда С2 катетер продвинулся на 3-4 см по левой почечной вене, необходимо ориентировать кончик катетера краниально, что в 50% случаев приведет к селективной катетеризации левой надпочечниковой вены. Иногда С2 катетер может вращаться вокруг собственной оси, что затрудняет его продвижение. Придавая направление, противоположное движению катетера, можно избежать этой проблемы и добиться хорошего положения катетера.

Одновременный двусторонний ССВЗК является трудным для выполнения методом и используется немногочисленными исследователями. Большая часть исследователей предпочитает использовать методику последовательной катетеризации сначала правой, а затем левой надпочечниковых вен [49].

Методика проведения ССВЗК предполагает двухэтапность. На первом этапе оценивают селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови (кубитальная или НПВ). Коэффициент селективности, то есть соотношение концентрации кортизола между надпочечниковыми и периферической венами, составляет 3:1.

При невозможности получить удовлетворительный градиент по кортизолу, некоторые авторы в своем решении о дальнейшей тактике ведения пациентов отталкиваются от данных КТ и концентрации альдостерона в контрлатеральном надпочечнике по результатам ССВЗК. Так, Young et al, сообщает о двух успешно прооперированных пациентах с объемным образованием правого надпочечника и

низкой концентрацией альдостерона в левой надпочечниковой вене, подчеркивая индивидуальность принятого решения в каждом конкретном случае.

Проблема заключается в том, что немногие центры используют экспресс определение кортизола на первом этапе, в связи с чем, результативность ССВЗК должна оцениваться по фактически получаемым данным, зачастую неинформативным. Преимущество данной методики заключается в возможности вернуться к правой надпочечниковой вене после катетеризации левой при неудовлетворительных результатах. На наш взгляд, экспресс определение кортизола необходимо, так как позволяет минимизировать ошибки первого этапа ССВЗК, а значит уменьшить количество повторно выполняемых процедур.

Несмотря на технические сложности катетеризации правой надпочечниковой вены, результативность данной манипуляции ведущими медицинскими центрами весьма убедительна: WF Young et al., Mayo Clinic, Rochester, Minn. – 96%, GP Rossi et al., Department of Clinical and Experimental Medicine, Padova, Italy - 85%, Tomonori Matsuura et al., Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan – 79%. Уровень кортизола в правой надпочечниковой вене по сравнению с левой, как правило, выше в 1,8 раз, что связано с впадением нижней диафрагмальной вены в левую надпочечниковую вену [39,48].

1.3.8. Усовершенствование стандартов диагностики первичного гиперальдостеронизма.

В настоящее время диагностическая концепция ПГА предполагает этапность применения тестов. На первом этапе всем пациентам групп скрининга определяют АРС, которое является самым надежным и доступным тестом первичной диагностики. Несмотря на высокую чувствительность АРС, низкая специфичность теста может привести к большому числу ложноположительных диагнозов ПГА. Сложности подготовительного этапа определения АРС с последующей интерпретацией полученных данных детально изложены в клинических рекомендациях. На втором

этапе, при повышенном уровне АРС, необходимо проведение высокоспецифичного функционального теста, верифицирующего автономную продукцию альдостерона. Из 4 существующих тестов (тест с флудрокортизоном, тест с физиологическим раствором, тест с пероральной натриевой нагрузкой и тест с капотеном) ни один не может быть предложен в качестве оптимального. Однако проведение верифицирующего теста является обязательным, так как позволяет уменьшить количество ранее полученных ложноположительных результатов [39,54].

Критерии подтверждения диагноза ПГА в ходе теста с физиологическим раствором, преимущества и недостатки всех верифицирующих тестов также подробно отражены в клинических рекомендациях.

Повышенный уровень АРС вкупе с положительным функциональным тестом является лишь подтверждением автономной продукции альдостерона. Необходимо подчеркнуть, что выбор оптимального метода лечения является задачей третьего этапа, который предполагает проведение сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССВЗК) - единственного метода дифференциальной диагностики нозологических форм ПГА. Важность дифференциального диагноза обусловлена тем, что хирургическое лечение целесообразно лишь при одностороннем варианте ПГА. При ИГА или гормонально-неактивной опухоли надпочечника, ошибочно принятой за источник продукции альдостерона, оперативное лечение является ошибочным.

Чувствительность и специфичность ССВЗК при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона – 95% и 100%, КТ – 78% и 75% соответственно. Ограничения КТ в диагностике форм ПГА связаны с тем, что небольшие альдостерон-продуцирующие аденомы (АПА) могут быть интерпретированы как ИГА при двустороннем, или множественном характере узлового поражения надпочечников, или не быть выявлены за счет малого размера. В одной из работ, куда были включены 143 пациента с хирургически подтвержденной АПА, каждая пятая аденома имела размер менее 1 см в диаметре. Daunt et al. [6,55] заявляет о 50% встречаемо-

сти аденом размером менее 1 см среди всех хирургически верифицированных альдостером. Кроме того, «очевидные» надпочечниковые аденомы небольшого размера фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии. Необходимо помнить, что односторонние гормонально-неактивные аденомы надпочечника типичны для пациентов старше 40 лет и не отличаются от альдостером по данным КТ. С другой стороны, односторонняя надпочечниковая гиперплазия (ОНГ) может выявляться на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах или полностью соответствовать рентгенологической картине нормальных надпочечников.

В нескольких исследованиях проводилась сравнительная характеристика КТ и МРТ в выявлении альдостером [59], ни в одном из которых достоверных преимуществ одного метода исследования перед другим зафиксировано не было. Так Lingman et al. в ретроспективном обзоре 34 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА продемонстрировал одинаковую чувствительность и специфичность КТ (86% и 87%) и МРТ (87,5% и 87,5%) в выявлении альдостером.

Первостепенная роль ССВЗК из центральных надпочечниковых вен в диагностике конкретной нозологической формы ПГА подтверждается многими авторитетными исследованиями, самое значительное из которых приведено ниже [62, 123].

В сентябре 2009 г. в *Annals of Internal Medicine* опубликованы результаты мета-анализа по сравнительной характеристике ССВЗК и методов топической диагностики (КТ и МРТ) в дифференциальной диагностике уни- и билатеральных вариантов ПГА. Были проанализированы данные PubMed, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library с 1977 по апрель 2009. Критериями включения в мета-анализ явились лабораторно подтвержденный диагноз ПГА, данные КТ/МРТ и ССВЗК. Из 472 исследований указанным критериям соответствовали 38 с общим количеством пациентов 950. В 37,8% случаев (359 пациентов из 950) данные КТ не совпадали с результатами ССВЗК. Полагаясь исключительно на данные КТ, адреналэктомия была бы необоснованно выполнена в 14,6% случаев, где по данным ССВЗК была

выявлена двусторонняя гиперпродукция альдостерона. В 19,1% случаев результаты ССВЗК свидетельствовали об односторонних вариантах ПГА и не соответствовали двусторонним изменениям в надпочечниках по данным КТ/МРТ. В 3,9% случаев односторонняя гиперпродукция альдостерона была определена на стороне, контрлатеральной стороне поражения по данным КТ.

Таким образом, становится очевидным, что данные КТ/МРТ могут ввести в заблуждение клинициста при определении тактики ведения пациента. В настоящее время, вопрос формирования критериев для проведения данной диагностической процедуры до сих пор остается дискуссионным. Некоторые авторы предлагают выполнять ССВЗК всем пациентам с ПГА, другие – избирательно используют этот метод, полагая, что ССВЗК не показан пациентам моложе 40 лет с односторонней очевидной аденомой по данным КТ [39, 208].

Однозначными условиями для ССВЗК из центральных надпочечниковых вен являются лабораторно подтвержденный диагноз по результатам высокоспецифичного верифицирующего теста, а также желание пациента подвергнуться оперативному лечению в случае выявления унилатеральных форм ПГА.

Таким образом, на сегодняшний день, мировые данные показывают крайне высокую эффективность и безопасность метода ССВЗК из центральных надпочечниковых вен, а в ситуациях с обязательным принципом выявления локализации активности образований надпочечников, ССВЗК из центральных надпочечниковых вен становится основополагающим исследованием позволяющим определить правильную гормональную терапию или хирургическую тактику лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. База исследования

В основу работы положен анализ результатов рентгеноэндоваскулярных вмешательств пациентам находившимся на обследовании и лечении в отделениях Терапии, Нейроэндокринологии, Эндокринной хирургии и отделении Д и

2.1.1 Клиническая характеристика больных

Всего в исследование было включено 563 пациента с различными эндокринными заболеваниями: из них 156 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, 313 больных с эндогенным гиперкортицизмом и 94 пациента с первичным гиперальдостеронизмом.

Исходя из задач исследования, все пациенты были разделены на три группы. Первая группа – пациенты с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей, вторая группа – с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом, третья группа – больные с первичным гиперальдостеронизмом.

Всем пациентам были выполнены как диагностические , так и лечебные методики эндоваскулярной хирургии.

2.1.1.1. Клиническая характеристика пациентов сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей.

ы
В основу работы положен анализ результатов 156 реваскуляризирующих эндоваскулярных операций, выполненных 156 пациентам, с СД 1 и 2 типа и критической ишемией нижних конечностей, получивших лечение в отделении диабетической стопы НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ с 2010 по 2017 год. Клинико- демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Все обследованные больные были разделены на 2 группы. Первую группу 38 (24,3 %) человек, составили пациенты с СД 1, вторую группу, 118 (75,6%) пациентов с СД 2 типа. Средний возраст больных СД 1 типа составил 38,7 (30-49) лет, у пациентов с СД 2 типа- 68,7 (55-83) года. Клинико-демографические параметры у пациентов первой группы, показали, что средний возраст пациентов с СД1 типа был достоверно меньше по сравнению с пациентами с СД 2 типа ($p < 0,05$, $U = 223$, критерий Манна-Уитни), вместе с тем средняя длительность заболевания у больных с СД 1 типа была достоверно выше и составила - 30,2 года против 16,2 года у пациентов с СД 2 типа ($p < 0,05$, $U = 376$, критерий Манна-Уитни).

У всех обследованных пациентов имели место клинические и инструментальные признаки критической ишемии нижних конечностей.

Таблица 3. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с СД и КИНК

	СД 1 типа	СД 2 типа	
Пациенты,	38 (24%)	118 (76%)	
Муж/жен	22/16 (58 / 42%)	62/56 (52 / 48%)	$P > 0,05$
Средний возраст, годы	38,7 [30 - 49]	68,7[55-83]	$P > 0,05$
Длительность СД, годы	30,2 [21-39]	16,2 [8-19]	$P > 0,05$
HbA1c%	8,3 (7,3-9,8)	8,2(7,1-9,5)	$P > 0,05$
Курение в анамнезе, n (%)	8 (21%)	32 (27%)	$P > 0,05$
Артериальная гипертензия n (%)	27 (71%)	106 (90%)	$P > 0,05$
Дислипидемия n (%)	23 (60%)	72 (61%)	$P > 0,05$

У пациентов с СД 1 типа отмечалась достоверно большая распространённость хронической болезни почек 3-5 степени относительно больных с СД 2 типа - 30 (80%) и 41 (35%) СД 1 и 2 типа соответственно. Курение в анамнезе регистрировалось в 22% (34 пациента) в обеих группах. Подавляющее большинство куря-

щих отмечалось при СД 2 типа – 28 пациентов (82%) и 7 пациентов (18%) при СД 1 типа.

Ожирение (ИМТ >30) было выявлено у 94 (60%) больных. При этом значения ИМТ достоверно различались в группах 1 и 2 типа СД, ожирение регистрировалось только 45 пациентов с СД 2 типа что составило 38%.

Дислипидемия также была выявлена у 94 (60%) пациентов с СД 1 и 2 типа.(Таблица 4)

Таблица 4. Показатели липидного профиля у пациентов с СД и КИНК (МЕ [25;75],75%)

	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	р
СД 1 типа	2,8[1,9;3,2]	1,0[0,8;1,16]	1,6[1,0; 2,1]	р>0,05
СД 2 типа	2,7[2,0;3,2]	9,8[0,8; 1,3]*	1,2[1; 1,7]**	р>0,05

*р<0,05 при сравнении группы СД1 с СД2 ** р<0,05 при сравнении группы СД1 с СД2

Наличие дислипидемии у пациентов с СД 2 типа регистрировалась чаще, однако статистический анализ не выявил достоверных различий между группами СД 1и 2 типа- 58% против 61% (р>0,05).

Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 66% (103) пациентов. Поражения брахиоцефальных сосудов >50% встречались у 8% (3) у пациентов с СД 1 типа, и 40% (47) пациентов с СД 2 типа. Статистически значимых показателей различия в частоте встречаемости ИБС среди больных с СД 1 и 2 типа получено не было.

Наиболее распространенными клиническими формами ИБС у пациентов с СД были стенокардия напряжения и ПИКС (диаграмма 1).



Диаграмма 1. Клинические формы ИБС у пациентов с СД и КИНК

Осложнения СД в микроциркуляторном русле регистрировались значительно чаще у больных с СД 1 типа. Так ХБП 3 – 5 стадий была достоверно выше в группе СД 1 типа , что составило 95%(36) сравнению с пациентами с СД 2 типа 40%(47) ($p < 0,05$, $df = 1$, $\chi^2 = 26$). Пациенты с терминальной стадией ХБП, получающие терапию программным гемодиализом регистрировались преимущественно в группе с СД 1 типа , что статистически имело достоверно более высокие показатели в сравнении с СД 2 типа 35% (n=13) и 5%(n=6) ($p < 0,05$, $df = 1$, $\chi^2 = 61,5$). В 4 случаях имело место трансплантация почки у пациентов с СД 1 типа ($p < 0,05$, $df = 1$, $\chi^2 = 17,9$).

Пролиферативная ретинопатия достоверно чаще встречалась в группе больных с СД 1 типа по сравнению с лицами с СД 2 типа - в 85% (n=32) и 35% (n=41) ($p < 0,05$, $df = 1$, $\chi^2 = 28$).

Тяжесть поражения магистральных артерий нижних конечностей определялась морфологической картиной по классификации L. Graziani, позволяющей определить интраоперационную тактику эндоваскулярной реваскуляризации особенно у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета.

Интервенционное вмешательство выполнялось под местной анестезией, в присутствии врача анестезиолога. Операция проводилась в состоянии седации, в ходе хирургического вмешательства выполнялся мониторинг артериального давления, пульса, ЭКГ.

Эндоваскулярные реваскуляризирующие вмешательства проводились стандартным антеградным трансфеморальным доступом. Во время операции одномоментно и однократно внутриартериально вводилось 5000 МЕ раствора гепарина. Технически реваскуляризирующие вмешательства выполнялись по принципу “straight line”, с восстановлением артериального кровотока до стопы, включая дистальные стопные сегменты артерий голени. Операции выполнялись под контролем рентгеноскопии, непосредственный результат баллоной ангиопластики или стентирования, оценивался путем выполнения селективной ангиографии. Во время проведения баллонных ангиопластик и стентирований магистральных артерий нижних конечностей использовались специальные длинные периферические стенты и баллонные катетеры: нитиноловые стенты Absolut и SUPERA, баллонные катетеры Armada. Гемостаз места артериальной пункции после завершения интервенции осуществлялся пальцевым прижатием или с использованием специальных эндоваскулярных устройств.

2.1.1.2. Клиническая характеристика пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.

Диагноз эндогенного гиперкортицизма был установлен на основании повышенного кортизола в суточном анализе мочи, нарушения ритма кортизола крови и отрицательной малой пробе с дексаметазоном [Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Вагапова ГР, Волкова НИ, Григорьев АЮ, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мкртумян АМ, Трунин ЮЮ, Черebilло ВЮ. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы Эндокринологии, 2015, Т 61, №2, 55-77]. АКТГ-зависимый ЭГ диагностировался при нормальном или повышенном АКТГ на фоне повышенного кортизола в крови и моче. Окончательный нозологический диагноз ЭГ устанавливался на основании результатов гистологического исследования послеоперационного материала и это было тестом «золотого стандарта». Кортизол в сыворотке крови (референсные значения утро 123-626 нмоль/л; вечер 46,0-270,0 нмоль/л), АКТГ (референсные значения утро 7,0-66,0 пг/мл; вечер 0,0-30,0 пг/мл) измерялись на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Elecsys 2010; Cobas e601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd. Пролактин (референсные значения 60-510 мЕД/л) исследовался иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Vitros (Johnson@Johnson).

В основу работы положен анализ результатов 313 суперселективных сравнительных венозных заборов крови из нижних каменистых и кавернозных синусов, выполненных 313 пациентам с эндогенным гиперкортицизмом, находившимся на лечении в отделении нейроэндокринологии ФГУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ, за период с 2009 по 2017 год. Количество женщин составило 219(70%), мужчин 94 (30%); Средний возраст пациентов составил 38 лет (Q25-Q75 26 - 52 года).

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. 1 группа составила 156 больных, во вторую группу вошли 157 пациентов. Исходя из поставленных задач исследования пациентам 1 группы ССВЗК выполнялся по стандартной методике двусторонним, трансфеморальным венозным доступом; во 2 группе была применена модифицированная методика ССВЗК, при которой использовался односторонний трансфеморальный венозный доступ. Кроме этого, помимо селективной катетеризации нижних каменистых синусов головного мозга с их интерпретацией, у ряда пациентов как 1, так и 2 группы, с целью оценки эффективности и безопасности была выполнена катетеризация кавернозных синусов головного мозга. Успешность катетеризации оценивалась путем лабораторной оценки концентрации уровня пролактина и АКТГ в венозной крови в центральных пробах (крови из нижних каменистых и кавернозных синусов) относительно концентрации этих гормонов в периферической пробе. При наличии концентрационного градиента пролактина катетеризация считалась успешной и результативной.

В соответствии с поставленными задачами перед проведением ССВЗК у всех 313 пациентов были выявлены и лабораторно подтверждены клинические проявления эндогенного гиперкортицизма, диагноз ЭГ был установлен на основании повышенного кортизола в суточном анализе мочи, нарушения ритма кортизола крови и отрицательной малой пробы с дексаметазоном. АКТГ-зависимый ЭГ диагностировали при нормальном или повышенном АКТГ и повышенном кортизоле в крови и моче. Окончательный диагноз ЭГ устанавливался на основании результатов патоморфологического исследования.

Всем обследованным пациентам была необходима дифференциальная топическая диагностика ЭГ, на предмет выявления локализации активности АКТГ источника.

Для проведения селективного забора крови из нижних каменистых и кавернозных синусов пациенты должны были удовлетворять следующим критериям:

- отсутствие аденомы на МРТ,
- аденома 6 мм менее, и/или отрицательная большая проба с дексаметазоном (8мг)
- отсутствие ремиссии после предыдущей нейрохирургической операции, когда послеоперационный материал недоступен для иммуногистохимического подтверждения диагноза или неинформативен.

Гормональные исследования на кортизол в сыворотке крови (референтные значения утро 123-626 нмоль/л; вечер 46,0-270,0 нмоль/л), АКТГ (утро 7,0-66,0 пг/мл; вечер 0,0-30,0 пг/мл), остеокальцин (11,0-43,0 нг/мл), С-концевой телопептид коллагена первого типа (СТх) (0,01- 0,69 нг/мл) проводились методом ЭХЛА на анализаторе Roche (Elecsys 2010; Cobas e601) стандартными наборами. Пролактин (60-510 мЕД/л) исследовался иммунохемилюминесцентным (ИХЛА) методом на автоматизированной системе Vitros (Johnson@Johnson). Инсулиноподобный фактор роста (ИРФ1), витамин D измеряли методом ИХЛА на аппарате Liaison. Исследование свободного кортизола в суточной моче проводилось методом ИХЛА на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром (60-413 нмоль/24 часа). Исследования выполнялись в лаборатории гормонального анализа (зав. лабораторией, профессор, д.м.н. Гончаров НП).

Как было описано выше, пациентам 1 группы ССВЗК из нижних каменистых синусов выполнялся по стандартной методике, с использованием двустороннего венозного трансфеморального доступа. Во второй группе, для выполнения селективного забора крови нами была использована модифицированная методика, с использованием одностороннего трансфеморального венозного доступа. Во всех случаях интервенция проводилась под местной анестезией, в присутствии врача анестезиолога. Операция проводилась в состоянии седации, в ходе хирургического вмешательства выполнялся мониторинг артериального давления, пульса, ЭКГ.

Во время интервенционного вмешательства использовались интродьюсеры 4 и 5F. Посредством катетеров размерами 4 F, которые проводились через

внутренние яремные вены, с последующей установкой их кончиков в устьях нижних каменистых синусах. Для успешного и безопасного проведения катетеров, использовали гидрофильные периферические проводники.

Из особенностей установки кончика многоцелевого катетера в правом нижнем каменистом синусе, следует отметить трудность катетеризации правой внутренней яремной вены для проведения катетера в 45 % случаев, из-за относительно выраженной извитости правой плечеголовной вены.

Однако, использование катетеров специальной формы (SIM I, SIM II, SIM III), практически всегда позволяло успешно провести проводник в внутреннюю яремную вену справа.

Непосредственный забор венозной крови из правого, левого нижних каменистых синусов и нижней полой вены проводился одновременно с экспозицией в 5 минут до введения Десмопрессина и 3 раза с интервалом в 3, 5 и 10 минут после внутривенного введения Десмопрессина (Desmopressin Acetate 4 мкг в 1 мл для внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций Ferring Pharmaceuticals) в дозе 8 мкг. В указанных интервалах времени кровь исследовалась на АКТГ. Кроме того, у части пациентов при первом заборе крови на АКТГ параллельно забирались образцы крови для исследования содержания пролактина, как описано ранее [Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение)// *Ж. Проблемы эндокринологии*, 2009, Том 55, стр.11-16, Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Эндокрин. науч. центр. Москва, 2013].

После взятия венозной крови, катетеры и интродьюсеры удалялись, гемостаз мест пункции осуществлялся, путем наложения стерильных давящих повязок.

Результаты забора крови оценивались на основании расчетного максимального отношения уровней АКТГ в синусах к периферическому уровню АКТГ до стимуляции десмопрессином и после введения препарата внутривенно. Мы использовали точку разделения ранее предложенную для селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберином. Градиент АКТГ ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции свидетельствовал в пользу БИК, более низкие значения градиента расценивались как АКТГ-эктопия. Градиент пролактина $> 1,5$ между центром и периферией оценивалось, как адекватно установленный катетер [Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма.// Ж. Проблемы Эндокринологии, 2009, Том. 55, стр. 35-40; Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И.: Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.// Ж. Проблемы Эндокринологии, 2013, Том 59, №4, стр. 3-10]

2.1.1.3. Клиническая характеристика пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.

В основу работы положен анализ результатов 94 селективных сравнительных венозных заборов крови из центральных надпочечниковых вен, выполненных 94 пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, находившихся на лечении в отделении терапии ФГУ “НМИЦ Эндокринологии” МЗ РФ, за период с 2009 по 2018 год. Всем обследованным пациентам был лабораторно верифицирован диагноз ПГА. По гендерному признаку количество женщин составило 52 (55%),

мужчин 42 (45%); Средний возраст пациентов составил 34 года (Q25-Q75 26-49 лет), минимальный возраст 18 лет и максимальный 59 лет.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. Количество пациентов 1 и 2 группы составило 46 и 48 больных соответственно. Исходя из поставленных задач исследования пациентам 1 группы сравнительный венозный забор крови проводился согласно стандартной методики Clinical Practise Guidelines; во 2 группе, с учетом выполнения операции в условиях эндогенной стимуляции, была применена модифицированная методика ССВЗК из центральных надпочечниковых вен, при которой использовался “многоочечный” принцип катетеризации.

В соответствии с поставленными задачами перед проведением ССВЗК из центральных надпочечниковых вен у всех 94 больных были выявлены и лабораторно подтверждены клинические проявления первичного гиперальдостеронизма. Алгоритм обследования включал сбор анамнеза и стандартное клиническое обследование по органам и системам.

Исследование уровней биохимических и гормональных показателей в сыворотке крови выполнялось в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (руководитель – Н.В. Никанкина), а также в гормональной лаборатории ФГБУ ЭНЦ (руководители – профессор Н.П. Гончаров, профессор Г.С. Колесникова). Лабораторные методы включали в себя:

- биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, калия и натрия;
- гормональный анализ крови с определением альдостерона и активности ренина плазмы методом радиоиммунологического анализа на автоматическом анализаторе (фирма "Immunotech" Франция/Чехия), а также кортизола методом усиленной хемилюминисценции с помощью автоматизированной системы Vitros Eci (фирма Ortho-Clinical Diagnostics, Великобритания).

В обеих группах сравнительный селективный венозный забор крови из центральных надпочечниковых вен проводился в ранние утренние часы на фоне эндогенной стимуляции АКТГ. Доступ к надпочечниковым венам осуществляли через правую бедренную вену по методике Сельдингера, антеградно устанавливался интродюсер 5F. С помощью гидрофильного диагностического проводника и специальных реверсивных катетеров последовательно осуществлялась катетеризация обеих надпочечниковых вен. Катетеризация начиналась с правой надпочечниковой вены. После этого катетер устанавливался в левую надпочечниковую вену. Образец крови составлял в среднем 4-5 мл. Перед забором крови из надпочечниковых вен контрастное вещество из системы полностью удалялось.

При лабораторном анализе данных на первом этапе ССВЗК оценивалась селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральной веной надпочечника и образцом крови из нижней полой вены. В соответствии с Clinical Practise Guidelines удовлетворительным коэффициентом селективности мы считали 3:1.

В 1 группе ССВЗК проводился согласно принципу катетеризации Clinical Practise Guidelines, при этом катетеризация левой надпочечниковой вены выполнялась на уровне конfluence с нижней диафрагмальной веной.

Во 2 группе селективная катетеризация правой и левой надпочечниковых вен осуществлялась из нескольких предполагаемых точек венозного забора крови. Помимо этого, всегда выполнялась суперселективная катетеризация левой надпочечниковой вены. После взятия венозной крови, катетеры и интродюсеры удалялись, гемостаз места пункции осуществлялся, путем наложения стерильной давящей повязки.

2.2 Методы исследования

Электрокардиография (ЭКГ).

ЭКГ исследование проводилось в приёмном отделении на электрокардиографе BTL-08 MT Plus ECG (Великобритания) по общепринятой методике с записью в 12-ти стандартных отведениях, в масштабе 1 mV=20 mm со скоростью 50 мм/сек непосредственно при госпитализации, во время проведения лечения и далее – 1 раз в сутки.

Эхокардиография (ЭхоКГ).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилось из стандартных эхокардиографических доступов и позиций с использованием М-модального и В-модального режимов, доплерэхокардиографии на аппаратах PHILIPS IE 33, Vivid 7 секторными датчиками в частотном диапазоне 2,5 – 5 МГц с целью выявления анатомических и функциональных изменений миокарда, определения локальной сократимости, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка.

В ходе исследования проводилась оценка передне-заднего размера, конечно-систолического и конечно-диастолического размеров, ударный объём левого желудочка и фракция выброса по методике Simpson.

Радиологические исследования.

Мультиспиральные компьютерные томографические и магнитно резонансные исследования проводились сотрудниками отдела Лучевой диагностики ФГБУ

“

Н

Ультразвуковые исследования.

и Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате «ACUSON 128/XP-φ0» фирмы «ACUSON» (США) с мультичастотным секторным датчиком 2,5-4,0 МГц, мультичастотным конвексным датчиком 2,5-3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 МГц и 7,0 МГц.

л

ь

н

Ультразвуковые методы исследования выполнялись сотрудниками отделений Ультразвуковой диагностики (заведующий отделением – к.м.н. Солдатов Т.В.) и сотрудниками отделения Диабетической стопы ФГБУ “Национальный Медицинский Исследовательский Центр” Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий отделением – профессор, д.м.н. Г. Р. Галстян).

Эндоваскулярные методы диагностики и лечения.

Все эндоваскулярные диагностические и лечебные вмешательства были выполнены на ангиокардиографическом аппарате Axion Artis DFc (SIEMENS) с функцией цифровой субтракционной ангиографии. Эндоваскулярные диагностические и лечебные вмешательства выполнялись непосредственно автором, сотрудником отделения Диабетической стопы ФГБУ “Национальный Медицинский Исследовательский Центр” Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий отделением – профессор, д.м.н. Г. Р. Галстян).

Наблюдение.

Клиническое ведение больных, предоперационная подготовка, послеоперационное наблюдение проводилось сотрудниками отделения Диабетической стопы ФГБУ “Национальный Медицинский Исследовательский Центр” Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий отделением – профессор, д.м.н. Г.Р. Галстян), сотрудниками отделения терапии (заведующий отделением – член-корр. РАН, профессор, д. м. н. Е. А. Трошина), сотрудниками отделения нейроэндокринологии (заведующий отделением – профессор, д.м.н. Ж. Е. Белая), сотрудниками отделения эндокринной хирургии (заведующий отделением – профессор, д. м. н. Н. С. Кузнецов)

2.3. Классификации и шкалы, используемые в исследовании.

2.3.1. Оценка поражений артерий ниже паховой связки у больных СД и тканевыми дефектами на стопе по *Graziani L.*

Морфологическая классификация поражений артерий представлена в таблице 5 и на рисунке 20.

Таблица 5

Морфологическая классификация поражений артерий ниже паховой связки у больных СД и тканевыми дефектами на стопе по *Graziani L.*

Класс	Ангиографическая картина
1	Изолированное сужение одной артерии на голени
2а	Изолированное сужение в бедренно-подколенном сегменте или двух артерий на голени при проходимости одной из большеберцовых артерий
2б	Изолированное сужение в бедренно-подколенном сегменте или двух артерий на голени при проходимости малоберцовой артерии
3	Изолированная окклюзия одной артерии и множественные сужения артерий голени и/или в бедренно-подколенном сегменте
4	Окклюзия двух артерий и множественные сужения артерий голени и/или в бедренно-подколенном сегменте
5	Окклюзия трех артерий голени
6	Окклюзия трех артерий и множественные стенозы большеберцовой/малоберцовой и/или бедренной/подколенной артерии
7	Множественные окклюзии в бедренно-подколенном сегменте и отсутствие видимых артериальных сегментов ниже колена

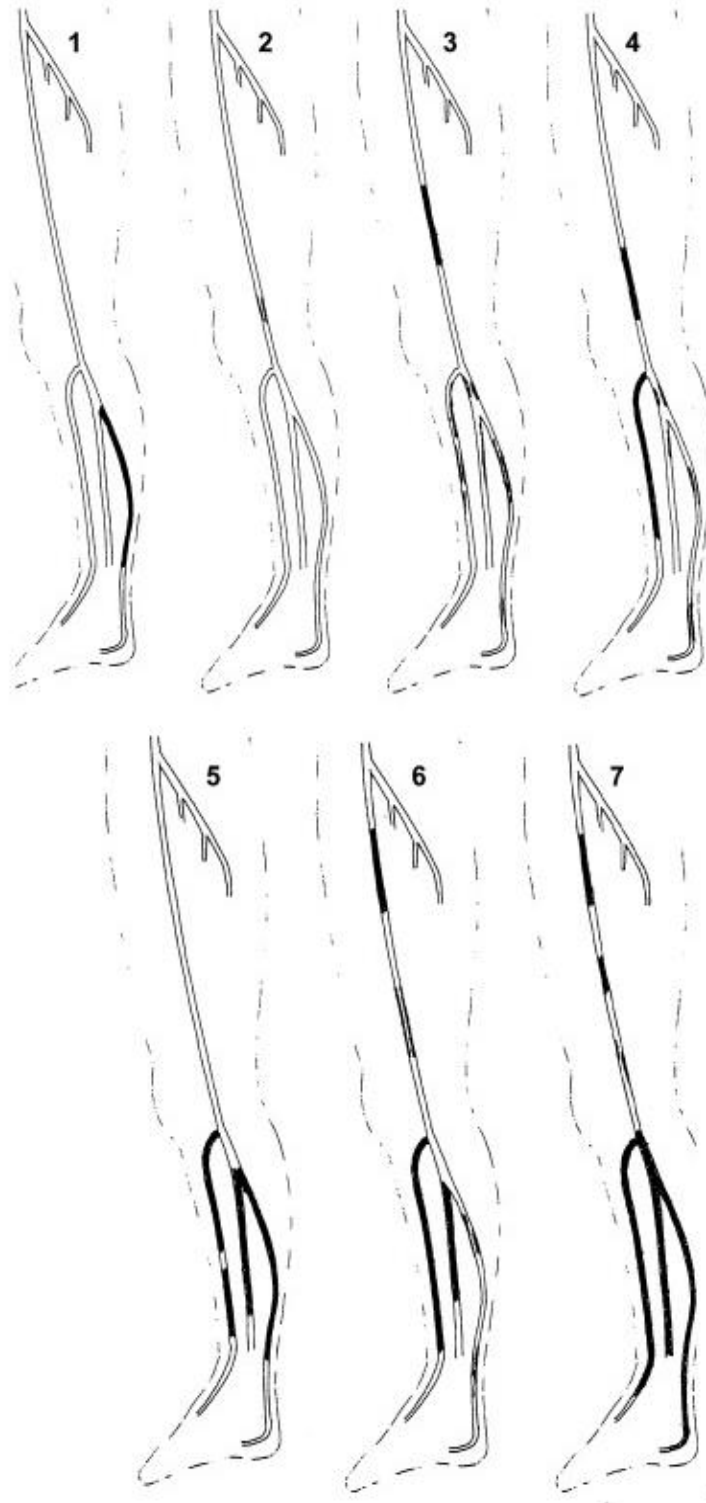


Рисунок 20. Поражения артерий ниже паховой связки у больных СД и тканевыми дефектами на стопе по морфологической классификации Graziani L

2.4. Статистическая обработка данных

При обработке данных исследования был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t > 2$, $p < 0,05$).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля в процентах, с наличием соответствующего показателя от общего числа обследованных больных. Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных были использованы данные описательной статистики, приведены минимальные и максимальные значения, средние значения, значения стандартного отклонения. Для количественных признаков вычислялись медиана, квартили [25%-75%] и min-max. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали U-критерий Манна – Уитни (количественные переменные) и точный двусторонний критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения зависимых выборок - непараметрический критерии Уилкоксона и Фридмана.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА НИЖНИХ

КОНЕЧНОСТЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

3.1. Особенности ангиографической картины поражения артерий у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Анализ тяжести поражений магистральных артерий нижних конечностей, проведенной по результатам интраоперационных ангиографических исследований представлен в таблице 6.

Таблица 6

Распространённость поражений магистральных артерий нижних конечностей по морфологической классификации поражения артерий по Graziani L.

(количество/%)

Класс по Graziani L.	Пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы	
	Группа с сахарным диабетом 1 типа (n=38)	Группа с сахарным диабетом 2 типа (n=118)
1	0	0
2:	0	0
2а	0	15/13%
2б	0	17/14%
3	0	38/33%
4	9/24%	16/13%
5	11/29%	18/15%
6	8/21%	8/7%
7	10/26%*	6/5%

$p < 0,05$ между показателями пациентов группы с сахарным диабетом 1 типа и группы с сахарным диабетом 2 типа.

При оценке морфологического характера поражения артерий нижних конечностей у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в соответствии с данной классификацией и сравнении полученных данных, было установлено достоверное преобладание у исследуемых пациентов поражений более тяжелых классов (4-7 класс). Также обращает на себя внимание, что достоверно чаще встречались окклюзии протяженностью более 10 см, как поверхностной бедренной артерии, так и артерий голени. (Рисунок 21, 22)



Рис 21



рис 22

Рисунок 21. Окклюзия поверхностной бедренной артерии от устья на всем протяжении при СД 2 типа (черная стрелка).

Рисунок 22. Тотальная окклюзия всех магистральных артерий голени и подколенной артерии при сахарном диабете 1 типа, стрелкой указано контрастировании внутреннего просвета поверхностной бедренной артерии.

В частности, группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа преобладали поражения артерий с 5 по 7 класс (преимущественно дистальные сегменты артериального русла), что составило 76 %, в то время как при сахарном диабетом 2 типа поражение этих классов было выявлено только у 27% пациентов.

Анализ протяженности стенозов и окклюзий магистральных артерий нижних конечностей – бедренно-подколенного сегмента и артерий ниже щели коленного сустава проводился с их подразделением: менее 5 см, 5-10 см и более 10 см.

Стенотические поражения артерий бедренно-подколенного сегмента преобладали над окклюзионными в обеих группах и составили 48% и 54%, при этом количество окклюзий было достоверно выше в группе с СД 2 типа и КИНК и составило 18% и 34% соответственно. Также следует отметить, что во второй группе количество протяженных окклюзий было достоверно выше чем в первой группе и составило соответственно 14% и 47%. Результаты проведенного сравнительного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7

Окклюзии и стенозы бедренно-подколенного артериального сегмента абс/%

Характеристика поражения, длинна	СД 1 типа	СД 2 типа
Стеноз (>50% диаметру артерии)	(18) 48%	(64) 54%
окклюзия	(7) 18%	(40) 34%
- меньше 5 см	(4) 58%	(10) 25%
- 5-10 см	(2) 28%	(11) 27%
- больше 10 см	(1) 14%	(19) 47%

$p < 0,05$ между показателями пациентов группы с сахарным диабетом 1 типа и группы с сахарным диабетом 2 типа.

Дистальный артериальный сегмент оценивался аналогичным образом, учитывался характер поражения и протяженность каждой из трех артерий голени

Поражения берцовых артерий были отмечены у всех пациентов первой группы, со значительным преобладанием окклюзирующих поражений над стенозирующими. Окклюзии передней (ПББА), задней большеберцовой (ЗББА) и МБА были отмечены соответственно в 79%, 72% и 55% случаях. Обращает внимание тот факт, что большинство окклюзий каждой из перечисленных артерий голени имели протяженность более 10 см. Короткие окклюзии регистрировались достоверно реже, причем их соотношение было практически одинаковым для всех трех артерий голени. (таблица 8)

Поражение артерий голени согласно протяженности у больных с СД 1 типа .

Таблица 8

Характеристика поражения, длина	Поражение артерий берцово-стопного сегмента при СД 1 типа		
	ЗББА	МБА	ПББА
стеноз	10(28%)	17 (45%)	8(21%)
окклюзия	27(72%)	21 (55%)	30(79%)
- меньше 5 см	1 (4%)	2 (10%)	2 (6%)
- 5-10 см	2 (7%)	3 (14%)	4 (13%)
- больше 10 см	24 (89%)	16 (76%)	24 (81%)

Соотношение стенозов и окклюзий у пациентов второй группы отличалось регистрацией значительно большим числом стенотических поражений, так стенозы ЗББА, МБА и ПББА встречались соответственно в 35%, 48% и 41% случаях. Также, немаловажным фактом было наличие значительно большего количества окклюзий протяженностью до 10 см в сравнении с первой группой. Так окклюзии ЗББА, МБА и ПББА от 5 до 10 см составили соответственно 33%, 29% и 27%, что достоверно выше относительно аналогичных параметров первой группы.

Однако, противоположенная ситуация оказалась при сравнении показателей длинных окклюзий ЗББА, МБА и ПББА, количество их составило соответственно 52%, 44% и 60%, что достоверно ниже аналогичных показателей в группе с сахарным диабетом 1 типа. (таблица 9)

Поражение артерий голени согласно протяженности у больных с СД 2 типа.

Таблица 9

Характеристика поражения, длина	Поражение артерий берцово-стопного сегмента при СД 2 типа (абс/%)		
	ЗББА	МБА	ПББА
стеноз	41(35%)	57 (48%)	48(41%)
окклюзия	77 (65%)	61 (52%)	70(59%)
- меньше 5 см	12 (15%)	16 (27%)	9 (13%)
- 5-10 см	25 (33%)	18 (29%)	19 (27%)
- больше 10 см	40 (52%)	27 (44%)	42 (60%)

Таким образом, сравнительный анализ поражений магистральных артерий нижних конечностей показал преобладание протяженных окклюзий артерий берцово-стопного сегмента в случаях СД 1 типа и КИНК, число же длинных окклюзионных поражений в бедренном сегменте было зарегистрировано у пациентов с СД 2 типа и КИНК.

3.2. Особенности рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации артерий у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в зависимости от типа артериального поражения.

3.2.1 Сосудистые артериальные доступы

Всем 156 пациентам обеих групп выполнено 156 эндоваскулярных вмешательств. Для успешного выполнения эндоваскулярных реваскуляризаций были использованы следующие артериальные доступы. (Таблица 10)

Сосудистые доступы, использованные для ангиопластики, абс/%

Таблица 10

Сосудистый доступ	1 группа	2 группа%
Антеграднофemorальный	38(100%)	108(92%)
Фemorальный ретроградный	0	4(3%)
Тиббиальный ретроградный	0	6(5%)

В подавляющем большинстве реваскуляризаций трансфemorальный антеградный доступ, позволявший обеспечивать оптимальную поддержку и управляемость эндоваскулярного инструментария для выполнения интервенции и с успехом выполнять реваскуляризацию в самых дистальных участках артерий нижних конечностей. Вместе с этим, у 6 пациентов (5%) применялся ретроградный тиббиальный доступ. Во всех случаях причиной его использования была невозможность результативно закончить реканализацию окклюзии из бедренного антеградного доступа и наличие нативного артериального сегмента берцовой артерии в проекции нижней трети голени или стопы.

Трансфemorальный ретроградный доступ также использовался при невозможности выполнить “re-entry”, т.е провести инструментарий в истинный артериальный просвет. (рисунок 22 а,б)



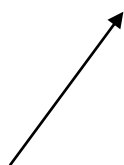


Рис.22а. антеградный артериальный доступ

Рис.22б.Ретроградный артериальный доступ

При проведении реваскуляризации артериальных окклюзий использовали интралюминальную (ИР) и субинтимальную (СР) реканализацию. (Таблица 11)

Таблица 11. Тип реканализации и артериальный сегмент сосудистого русла н/к, относительно выявленных окклюзионных поражений

Тип реканализации	СД 1 типа		СД 2 типа	
	Бедренно-подколенный сегмент	Берцово-стопный сегмент	Бедренно-подколенный сегмент	Берцово-стопный сегмент
Интралюминальная реканализация	(4)/65%	(27)/35%	(11)/27%	(58)/28%
Субинтимальная реканализация	(3)/35%	(51)/65%	(29)/73%	(150)/72%

Как видно из представленных данных имеет место преобладание методики субинтимальной реканализации в берцовом сегменте в обеих группах 65% и 72% соответственно, при этом в бедренно-подколенном сегменте наблюдалось достоверно большее количество субинтимальных прохождений во 2 группе 73% по сравнению с 35% первой группы соответственно.

3.3. Оценка результативности рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации артерий у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей.

Ангиопластика считалась успешной при восстановлении прямого артериального кровотока в стопе с ангиографическим подтверждением устранения всех окклюзий и гемодинамически значимых стенозов на всех пораженных артериальных сегментах и успешной реваскуляризации хотя бы по одной артерии голени. Успех операции оценивался на основании клинических признаков уменьшения болей покоя, также дальнейшего инструментального исследования TcP02 в зоне язвенного дефекта, визуальной оценкой раневого процесса. Для обеспечения заживления язвы или ампутационной культи достаточным считали достижение значения TcP02 выше 35 мм. рт. ст.

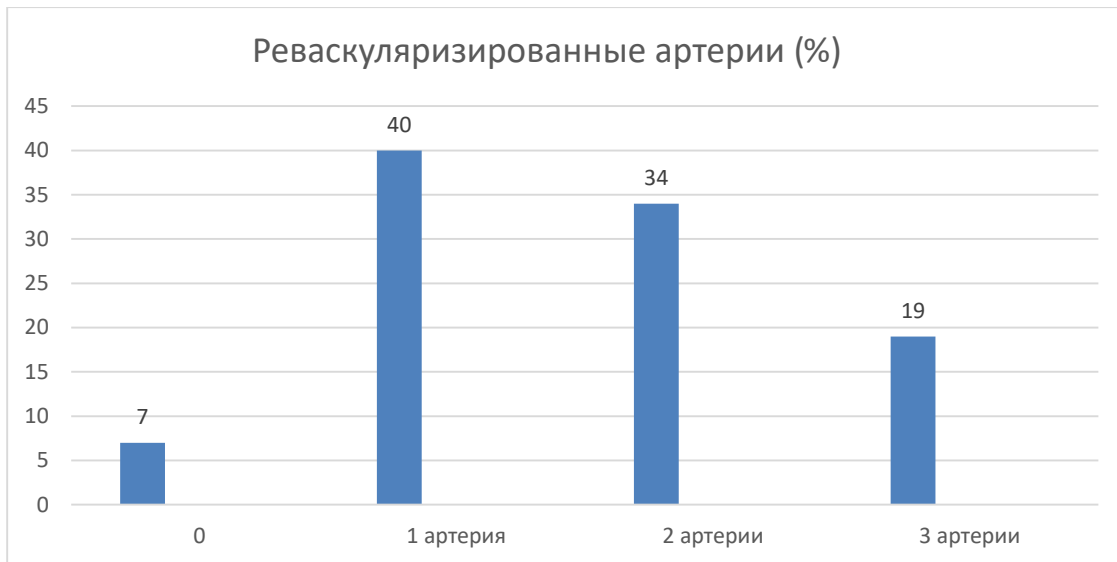
Клинический эффект операции в большинстве случаев был очевиден по ее завершению. У всех пациентов при успешной реваскуляризации отмечалось значительное уменьшение ишемических болей покоя, за исключением случаев, когда, наоборот, после артериальной реперфузии, имело место усиление болей вследствие отека или активизации инфекционного воспаления в раневом дефекте.

Из 156 эндоваскулярных реваскуляризаций, успешными были 145 (93%). Одинадцати пациентам обеих групп (7%) выполнить эффективную реваскуляризацию не удалось. При этом в первой и второй группе – 4 пациента (10%) и 7 больных (6%) соответственно, неудача была связана с выраженным кальцинозом берцовых артерий в дистальных сегментах. При этом следует подчеркнуть, что во всех случаях была успешна реканализация бедренно-подколенного сегмента.

Сумарный результат реваскуляризаций в двух группах оценивали по уже ранее описанному принципу “straight line”- наличие адекватного антеградного артериального кровотока в стопе, хотя бы по одной успешно реваскуляризированной артерией голени, анализ представлен в диаграмме 2.

Диаграмма 2

Результаты реваскуляризированных берцовых артерий в обеих группах
(156 пациентов)

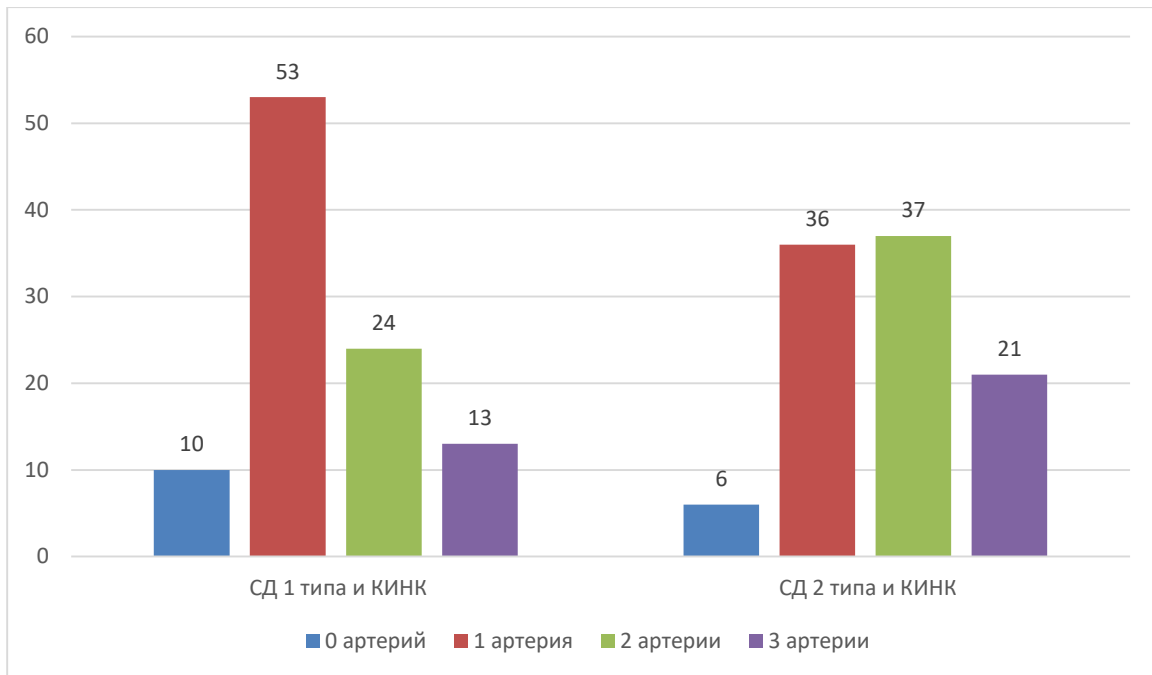


В результате реваскуляризации у пациентов обеих групп удалось восстановить артериальный кровоток в стопе по трём артериям голени у (30) 19 % пациентов. В (53) 34 % случаях реваскуляризации восстановить кровоток получилось по двум артериям и в самой многочисленной выборке (62) 40 % пациентов по одной берцовой артерии. Таким образом, технический успех операции составил 93%, у 145 из 156 пациентов.

Сравнительный анализ результативности ЧТБА артерий берцового сегмента при КИНК у пациентов с СД 1 и 2 типа, представленный в диаграмме 4, показал доминирование количества восстановления артериального кровотока по 2 и 3 артериям голени в группе КИНК с СД 2 типа, что составило 44 (37%) и 25 (21%) против 9 (24%) и 5 (13%) случаев при СД 1 типа. При реваскуляризации одной берцовой артерии при СД 1 типа успешность интервенции составила 20 (53 %) и в 42 (36 %) в случаях при СД 2 типа. (Диаграмма 3)

Диаграмма 3

Результативность ЧТБА берцовых артерий при КИНК и СД 1 и 2 типа
(реваскуляризированные артерии %)



Помимо способа реканализации нами были оценены варианты реваскуляризации магистральных артерий нижних конечностей. Результаты представлены в таблице 12

Таблица 12

Варианты реваскуляризации (%)

Проведенная реваскуляризация	КИНК и СД 1 типа (n= 38)	КИНК и СД 2 типа (n= 118)
Баллонная ангиопластика артерий голени	(29)76%	(61)52%
Баллонная ангиопластика и стентирование		
Бедренный сегмент	(5)13%	(39)33%
Подколенный сегмент	(4)11%	(18)15%

$p < 0,05$ между показателями у группы пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Следует отметить, что у пациентов в группе с сахарным диабетом 1 типа, вследствие преимущественного поражения дистальных артериальных сегментов,

было проведено достоверно больше баллонных ангиопластик артерий голени и артерий стопы, чем у пациентов в группе с СД 2 типа, что составило 76 % и 52% вмешательств, соответственно. В интервенциях на бедренно-подколенном сегменте, наоборот, стентирование доминировало во второй группе и составило 48% против 24%, что еще раз подчеркивает тяжесть поражения у пациентов с СД 1 типа именно в дистальных артериальных сегментах - артерий ниже колена.

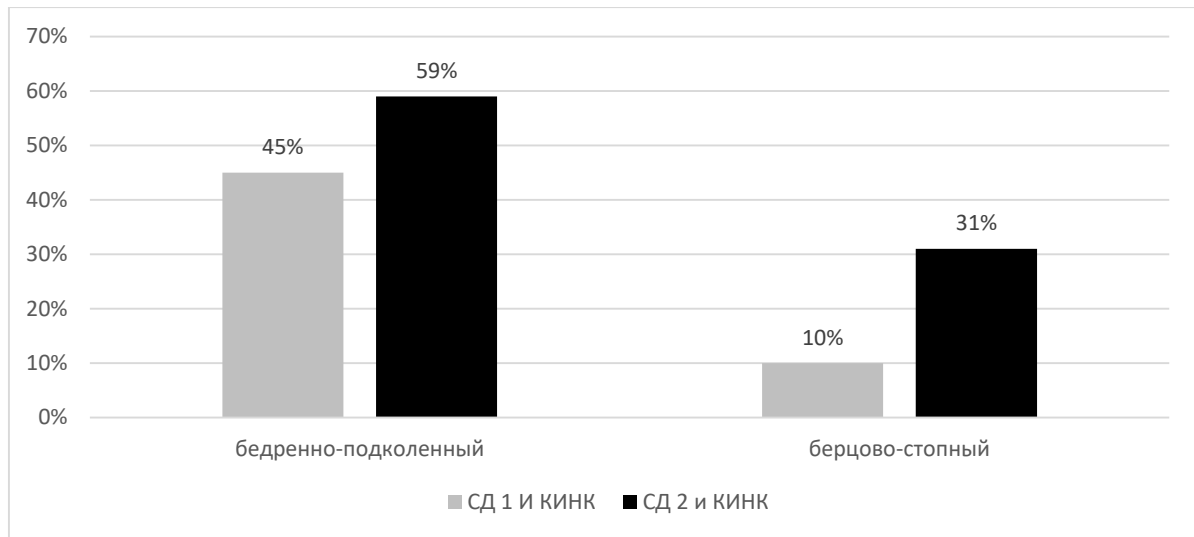
3.4 Оценка первичной проходимости артериальных сегментов у пациентов с КИНК и СД 1 и 2 типа в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Результат первичной проходимости после эндоваскулярных интервенций оценивалась в бедренно-подколенном сегменте и артериях ниже коленного сустава сосудистого русла нижних конечностей у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Большинство случаев снижения показателей первичной проходимости бедренно-подколенного сегмента произошло в течение 12 месяцев после реваскуляризации. В тоже время, рестеноз артерий голени после эндоваскулярного лечения был выявлен уже в первые 6 месяцев наблюдения.

Первичная артериальная проходимость в периоде наблюдения 12 месяцев составила 45% и 59% для бедренно-подколенного сегмента в первой и второй группе, при этом при сравнении показателей в берцовом сегменте была выявлена значительная разница – 10% и 31% соответственно, что вероятнее всего обусловлено небольшим диаметром артерий и тяжелыми окклюзионными поражениями. (диаграмма 4)

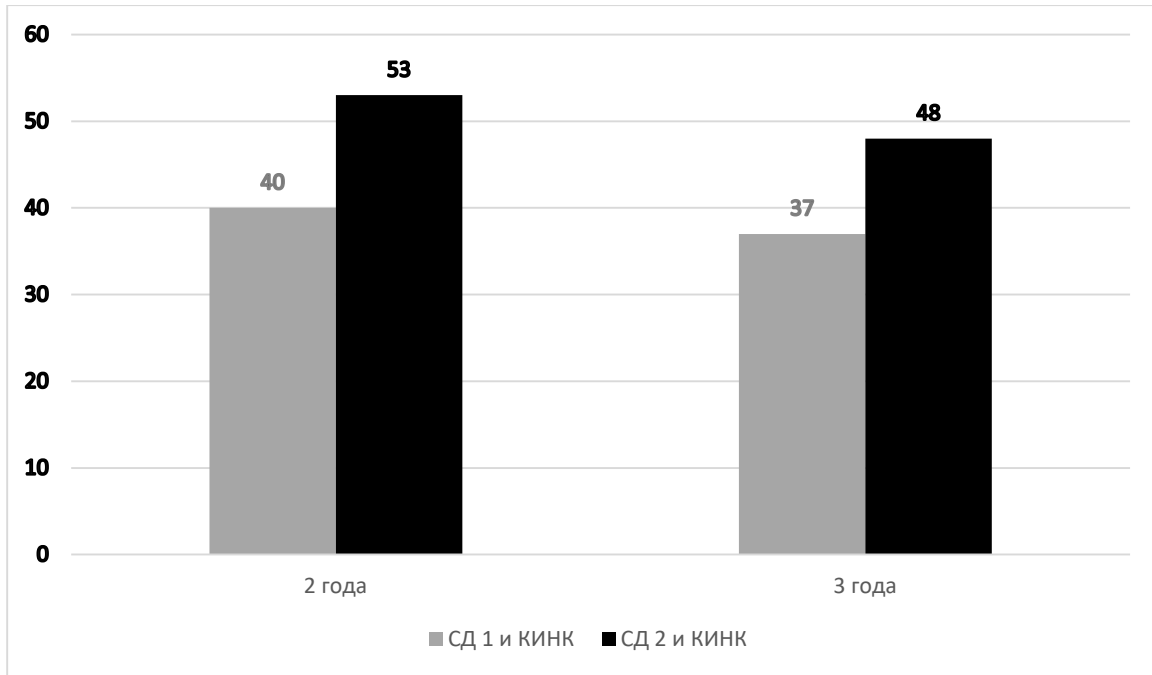
Диаграмма 4. Первичная артериальная проходимость магистральных артерий н/к после реваскуляризации при СД 1 и 2 типа в период наблюдения 12 месяцев.



$p < 0,05$ между показателями у группы пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Сравнительный анализ первичной проходимости артериального русла у пациентов 1 и 2 группы в отдаленном периоде, на сроках два и три года наблюдения в бедренно-подколенном сегменте составили соответственно 40% и 37% при СД 1 типа и 53% и 48% у пациентов с СД 2 типа. Данные представленные на диаграмме, показывают отсутствие достоверных различий проходимости артериального русла в артериях крупного калибра внутри обеих групп, т.е в подколенной и поверхностной бедренных артериях. При этом, отдаленные результаты при сравнении групп с СД 1 и 2 типа показывают более лучшие результаты артериального кровоснабжения артерий крупного калибра при СД 2 типа. (Диаграмма 5)

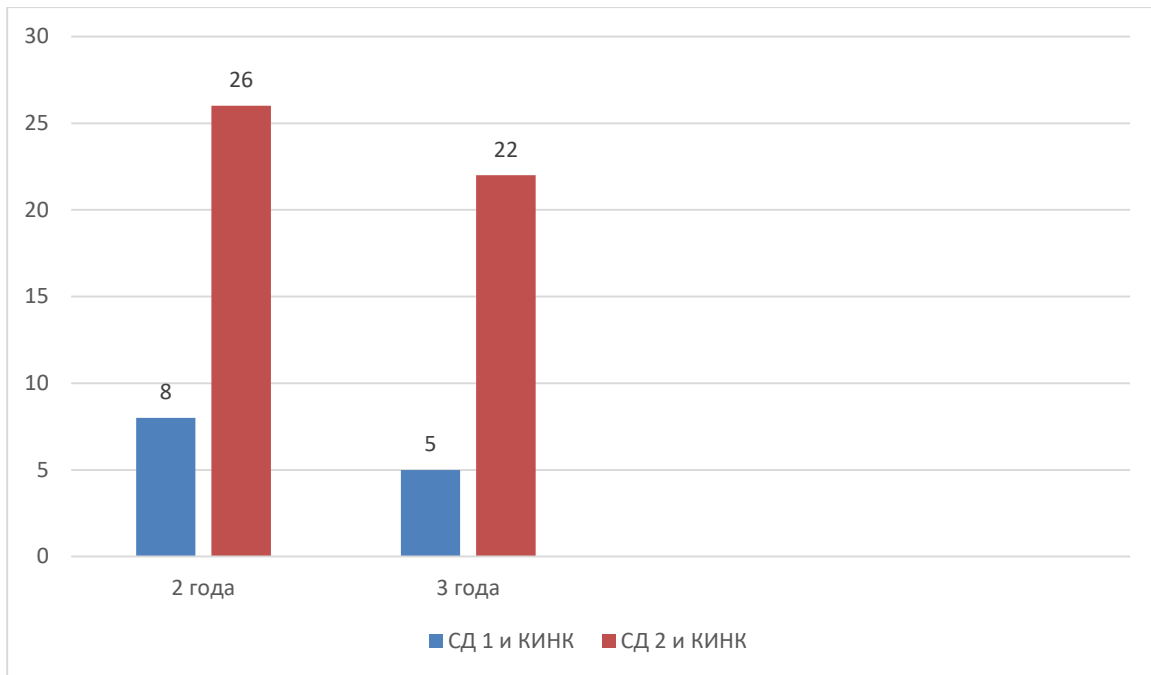
Диаграмма 5. Первичная проходимость бедренно –подколенного артериального сегмента при СД 1 и 2 типа. Период наблюдения 2 и 3 года (%).



$p < 0,05$ между показателями у группы пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Первичная проходимость берцово-стопного артериального сегмента на этих же сроках наблюдения составляла соответственно 8% и 5% у пациентов с СД 1 типа, в случаях СД 2 типа показатели были значительно выше и были зарегистрированы на уровне 26% и 22%. Анализ представленных данных показывает отсутствие достоверных различий внутри исследуемых групп, но при этом показатели проходимости артерий голени при СД 2 типа также, достоверно выше чем у больных с КИНК и СД 1 типа. (Диаграмма 6)

Диаграмма 6. Первичная проходимость берцово-стопного артериального сегмента при СД 1 и 2 типа. Период наблюдения 2 и 3 года (%).



3.5 Оценка результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с КИНК и СД 1 и 2 типа в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Сравнительный анализ времени заживления язвенных дефектов и ран у пациентов с различным типом СД выявил, что пациенты с СД 1 имели более длительное время заживления по сравнению с больными СД 2 типа, при этом, средние значения времени заживления язвенных дефектов и послеоперационных ран составили 3,8 и 2,2 месяца соответственно, однако статистически достоверных различий между группами выявлено не было. Следует обратить внимание, что анализ данных заживления язвенно-некротических поражений и ран у пациентов с СД в отдаленном периоде показал достоверно чаще заживление трофических поражений мягких тканей стопы у больных СД 2 типа при сравнении с пациентами с СД1 типа (график 1).

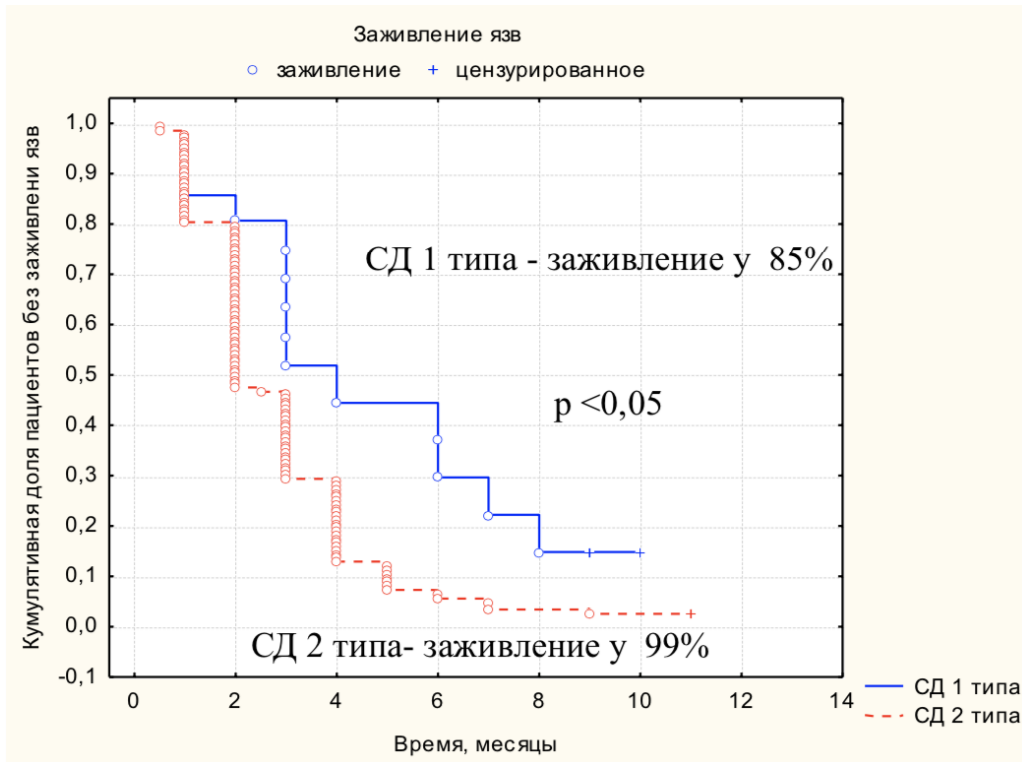


График 1. Заживление ран и язвенных дефектов у пациентов с СД и КИНК в зависимости от типа диабета

Это может быть обусловлено нарушенной способностью тканей к регенерации у больных с большей длительностью течения СД, а также с наличием выраженного кальциноза артерий нижних конечностей и, возможной, высокой частотой рецидивов критической ишемии нижней конечности.

Результаты множественного регрессионного анализа показали, что заживление ран среди обследованных зависело от следующих факторов: возникающие послеоперационные рестенозы $\geq 50\%$ (HR 0,68 (0,47-0,98, ДИ), $p=0,041$), а так же тип СД (HR 1,85(1,02-3,36, ДИ), $p=0,043$) (таблица 13).

Таблица 13. Факторы, влияющие на заживление язвенно-некротических дефектов

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	P value
Остаточные стенозы $\geq 50\%$	0,68	0,47	0,98	0,041
Grazani до операции	1,20	0,90	1,61	0,217

Graziani после операции	0,86	0,68	1,09	0,220
Количество проходимых артерий голени	1,35	0,92	1,96	0,122
Пол	1,34	0,95	1,88	0,093
Тип СД	1,85	1,02	3,36	0,043
АГ	2,11	0,63	7,10	0,228
Возраст ≥ 70	1,23	0,85	1,76	0,269

При оценке состояния нижних конечностей за период наблюдения $25,1 \pm 11,9$ месяцев было зарегистрировано 10 высоких ампутаций у 8 пациентов. У двух пациентов с СД 1 типа была последовательно выполнена ампутация обеих нижних конечностей в связи появлением симптоматики КИНК и признаков жизнеугрожающего состояния: гангрены н/к с генерализацией процесса, несмотря на проводимую терапию (график 2).

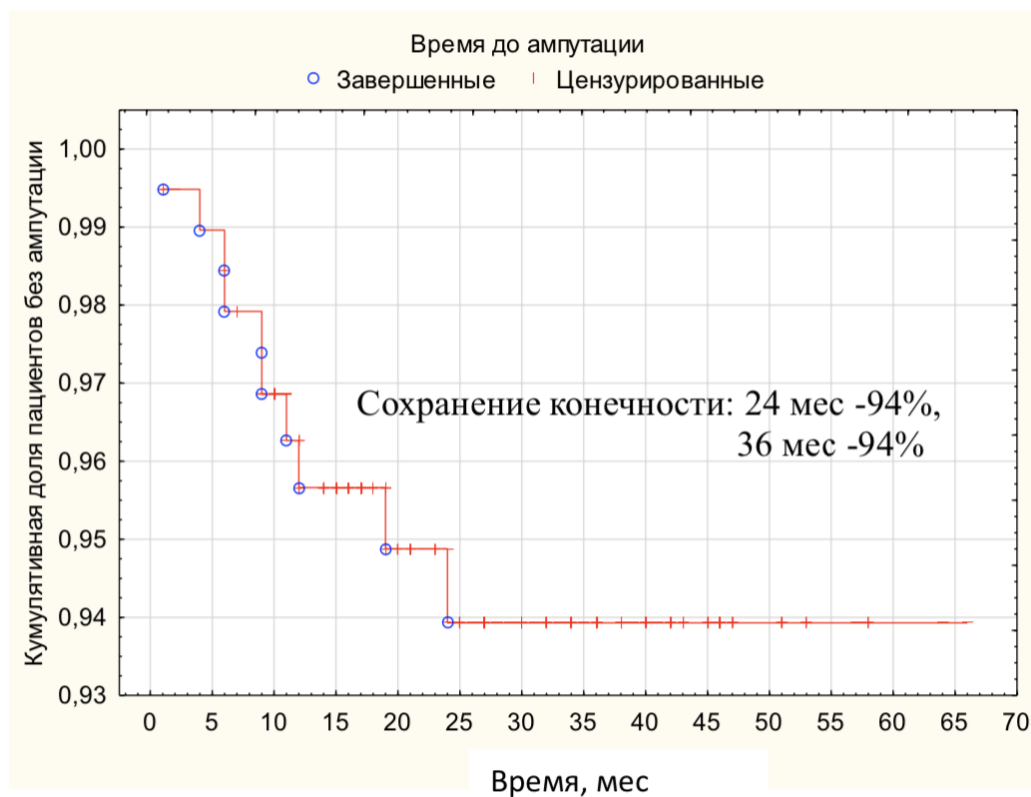


График 2. Сохранение конечности у пациентов с СД и КИНК

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

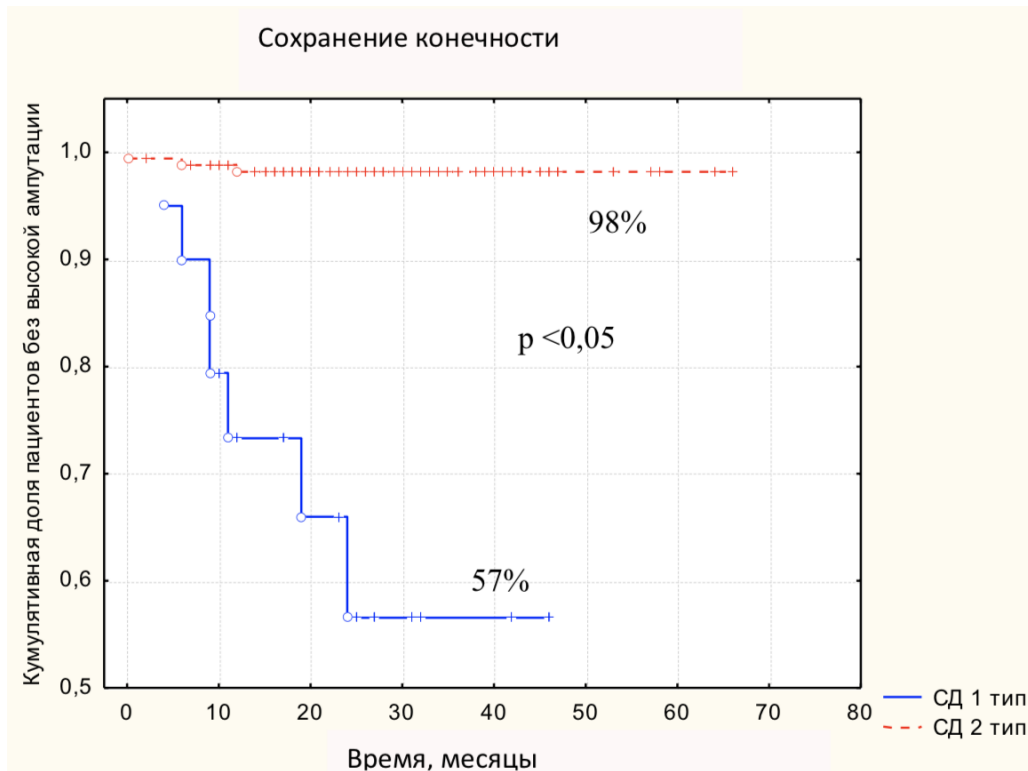


График 3. Сохранение конечности у пациентов 1 и 2 типа СД с КИНК в зависимости от типа диабета

Факторами, ассоциированными с высокими ампутациями были: ХБП 5, на терапии программным гемодиализом, тяжелая инфекция на стопе (глубокие обширные гнойно-некротические поражения мягких тканей стопы), значения гликированного гемоглобина $HbA1c > 8\%$ (таблица 14).

Таблица 14. Факторы, ассоциированные с высокой ампутацией у пациентов с СД и КИНК

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

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

3.6 Анализ выживаемости пациентов с различным типом СД и КИНК в отдаленные сроки наблюдения.

В нашем исследовании за время наблюдения в когорте пациентов произошло 24 летальных исхода. Причинами смерти были: сепсис-1(4%), онкологические заболевания в 4 (17%)- случаях, причина неизвестна у 3(12%), сердечно-сосудистые заболевания – 17(67%). Острый инфаркт миокарда у 9 пациентов (50%), острая недостаточность мозгового кровообращения у 6 больных (38%), отек легких – у 1 пациента и ТЭЛА – в 1 случае (12%). В первые 30 дней после ЧТБА в раннем послеоперационном периоде, нами не было отмечено случаев летальных исходов, однако большинство из них произошло в срок наблюдения до 15 месяцев. Выживаемость в течение 24 месяцев наблюдения составила - 88%, в течение 36 месяцев - 81% (Диаграмма 7).

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

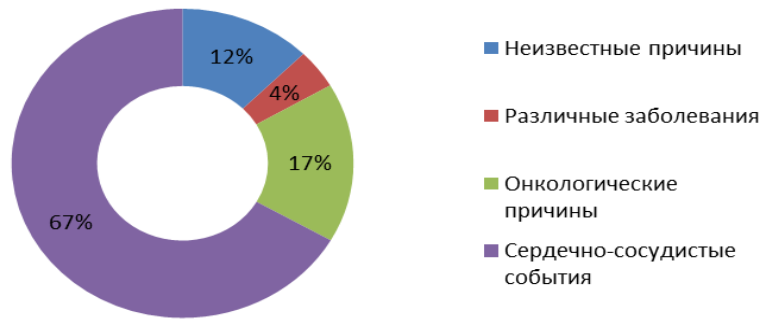


Диаграмма 7. Причины летальных исходов у пациентов с СД и КИНК в отдаленном послеоперационном периоде

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

Выживаемость среди лиц с СД 1 и 2 типа составила 57% и 79% за период динамического наблюдения (график 4).

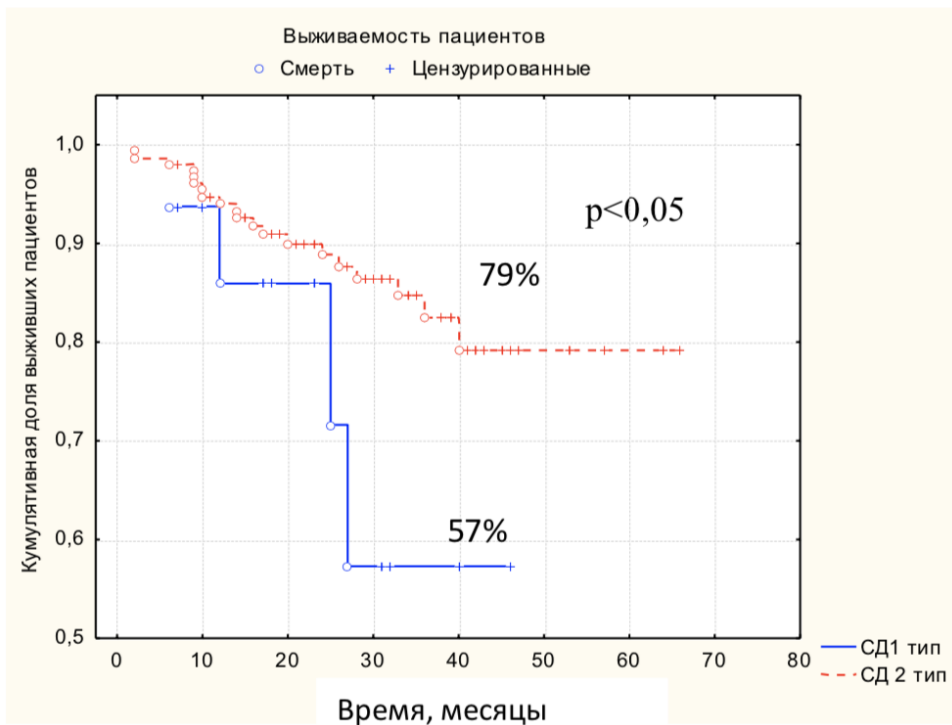


График 4 . Выживаемость пациентов с СД 1 и 2 типа с КИНК

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

Фактором, ассоциированным с летальными исходами, оказалась терапия программным гемодиализом согласно множественному регрессионному анализу (таблица 15).

Таблица 15. Факторы риска смертности у пациентов с СД и КИНК

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

3.7. Клинические наблюдения.

Клинический пример №1.

Механическая реканализация, баллонная ангиопластика артерий голени слева.

Пациент, 44 года. В анамнезе: сахарный диабет 1 типа (более 25 лет), КИНК. Диабетическая дистальная полинейропатия. ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК, гипертоническая болезнь II ст. Обширная гнойно-некротическая рана левой стопы.

На представленных интраоперационных ангиограммах визуализируется трех сосудистое поражение всех трех артерий левой голени - окклюзия ПББА, ЗББА и МБА практически на всем протяжении, длина окклюзии более 20 см.

Учитывая выраженное гнойно-некротическое поражение на левой стопе, пациенту в срочном порядке была выполнена баллонная ангиопластика берцовых артерий. (рисунок 23)



Рисунок 23.

Обширная гнойно-некротическая рана в проекции 3, 4, 5 пальца левой стопы.

Как было описано ранее по стандартной методике через антеградно установленный интродьюсер 5F, произведена субинтимальная реканализация

пораженных артериальных сегментов с последующей баллонной ангиопластикой ПББА, ЗББА и МБА, включая дистальные сегменты на стопе. Контрольные ангиограммы, эндоваскулярный гемостаз места артериальной пункции. (рисунок 24, 25, 26)

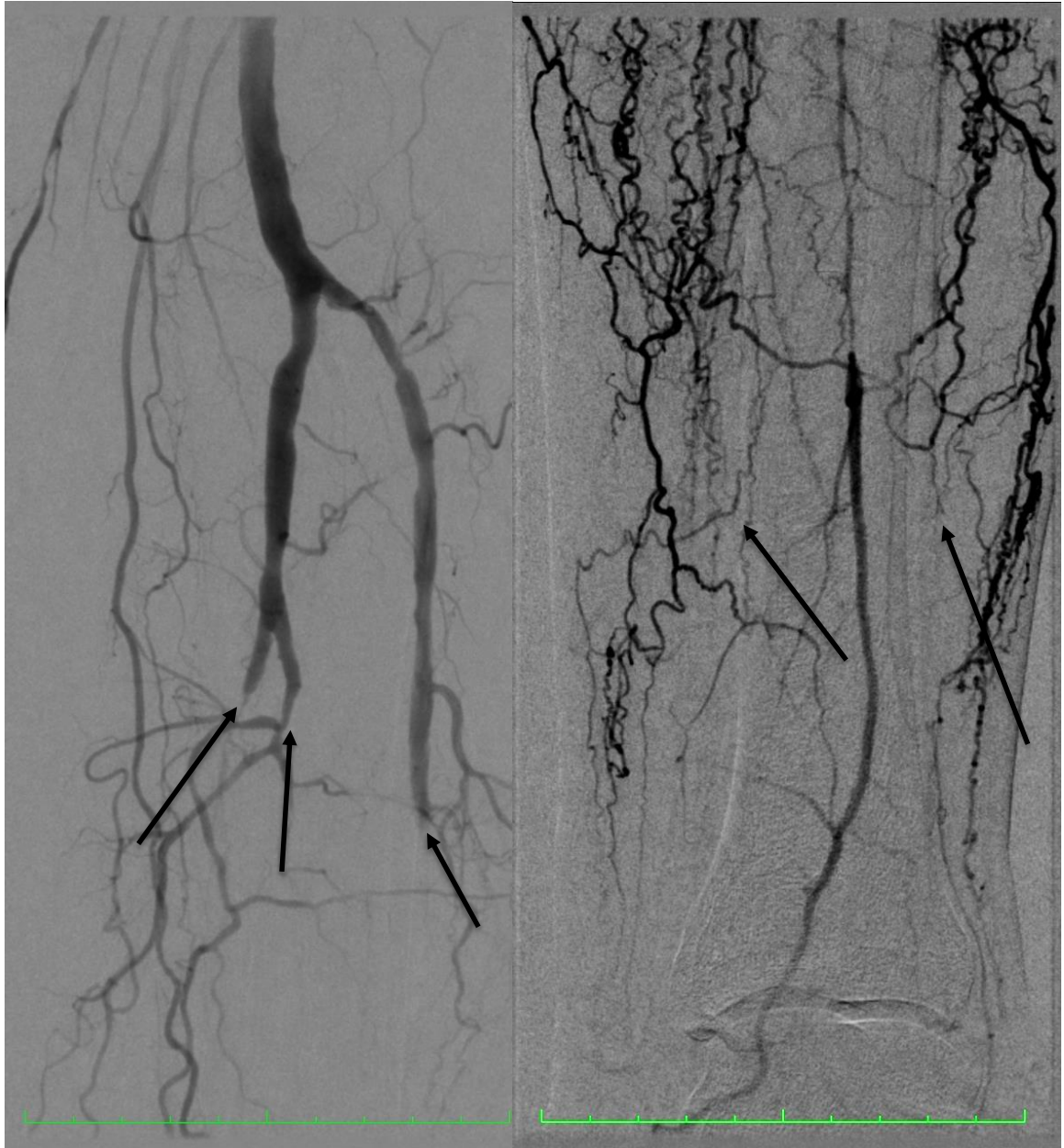


Рисунок 24. Окклюзии левой ПББА, ЗББА и МБА с уровня верхней трети голени (указано стрелками), длина окклюзии более 15 см.

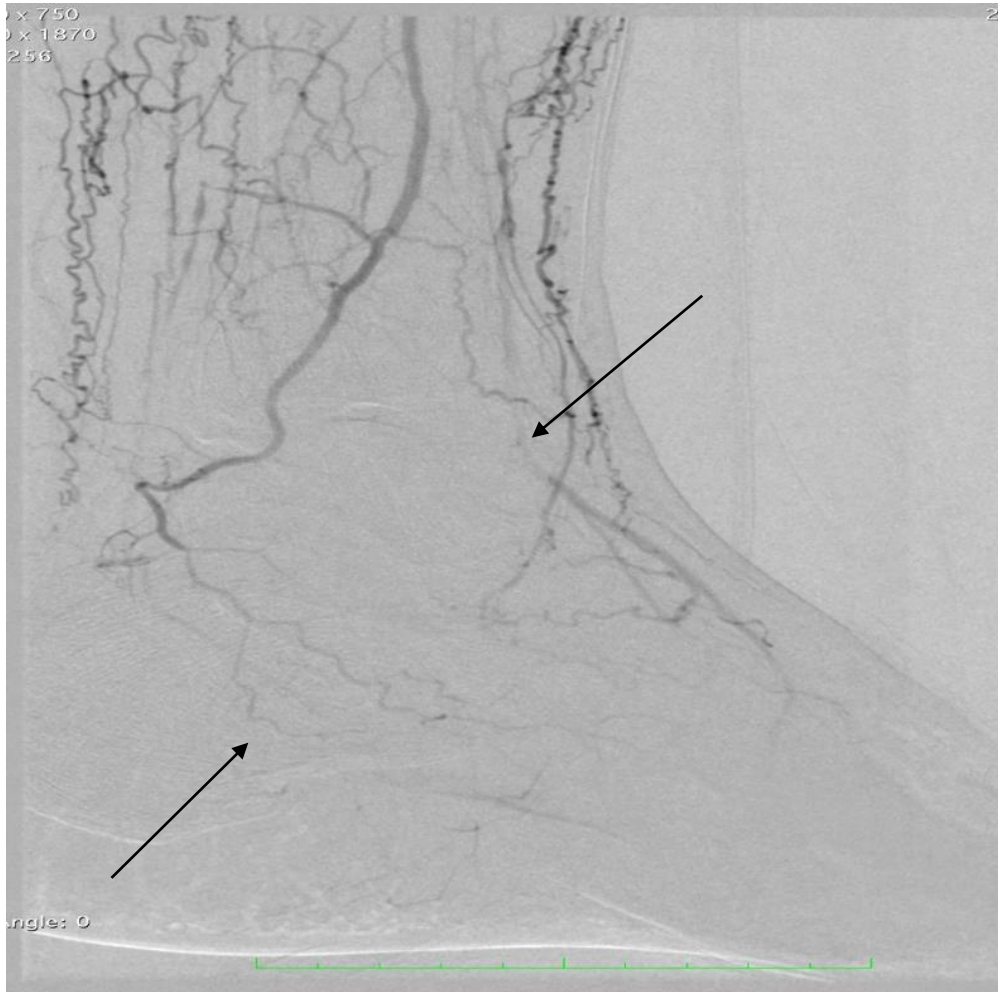


Рисунок 25.

Трех сосудистое поражение – окклюзия дистальных сегментов ПБА и ЗБА
– указано стрелками.



Рисунок 26. Реваскуляризация трёх артерий голени – контрастируется восстановленный артериальный кровоток в стопе. Контрастирование подошвенной артериальной дуги (указано стрелками).

После восстановления артериального кровотока, выполнена некрэктомия, с последующей хирургической коррекцией и кожной аутодермопластикой. (рисунок 27).

Пациент выписан, под наблюдения специалиста кабинета “Диабетическая стопа” по месту жительства.



Рисунок 27. Результат комплексного лечения КИНК при СД 1 типа. Ишемия левой нижней конечности устранена, восстановлена опорная функция.

Клинический пример 2: Механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование поверхностной бедренной и подколенной артерии, механическая реканализация, баллонная ангиопластика передней большеберцовой артерии слева.

Пациент, 72 года. В анамнезе сахарный диабет 2 типа, непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз, нефропатия сложного генеза

(гипертоническая, диабетическая), хроническая болезнь почек. Облитерирующий атеросклероз брахиоцефальных и артерий нижних конечностей, КИНК. ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 3 степени, риск ССО 4. Хроническая обширная незаживающая рана левой стопы. (рисунок 28)



Рисунок 28. Гнойно-некротическая рана левой стопы. Состояние перед ангиопластикой и стентированием

Учитывая крайне высокий риск потери левой нижней конечности, больному в срочном порядке было выполнено реваскуляризирующее эндоваскулярное вмешательство.

Под местной анестезией, антеградно пунктирована и катетеризирована левая общая бедренная артерия. Установлен длинный интродьюсер 6F. Выполнена ангиография левого бедренно-подколенного сегмента, а также контрастирование артерий голени, при которой определяется окклюзия левой ПБА и ПоА на всем протяжении, окклюзия артерий голени на всем протяжении. Специальным гидрофильным проводником выполнена механическая реканализация зоны

окклюзии. Далее выполнена баллонная ангиопластика окклюзированного сегмента, с последующей имплантацией самораскрывающегося ниниолового стента.

Аналогичным способом проводником 0,014 выполнена механическая реканализация окклюзированных сегментов левой ПББА.

На контрольной ангиографии: магистральные артерии левой нижней конечности контрастируются на всем протяжении до стопы. Катетер и интродьюсер удалены. Гемостаз осуществлен пальцевым прижатием. Асептическая давящая повязка. (Рисунок 29, 30, 31, 32).



Рисунок 29. Окклюзия ПБА слева на всем протяжении. Стрелки указывают на протяженную зону окклюзии

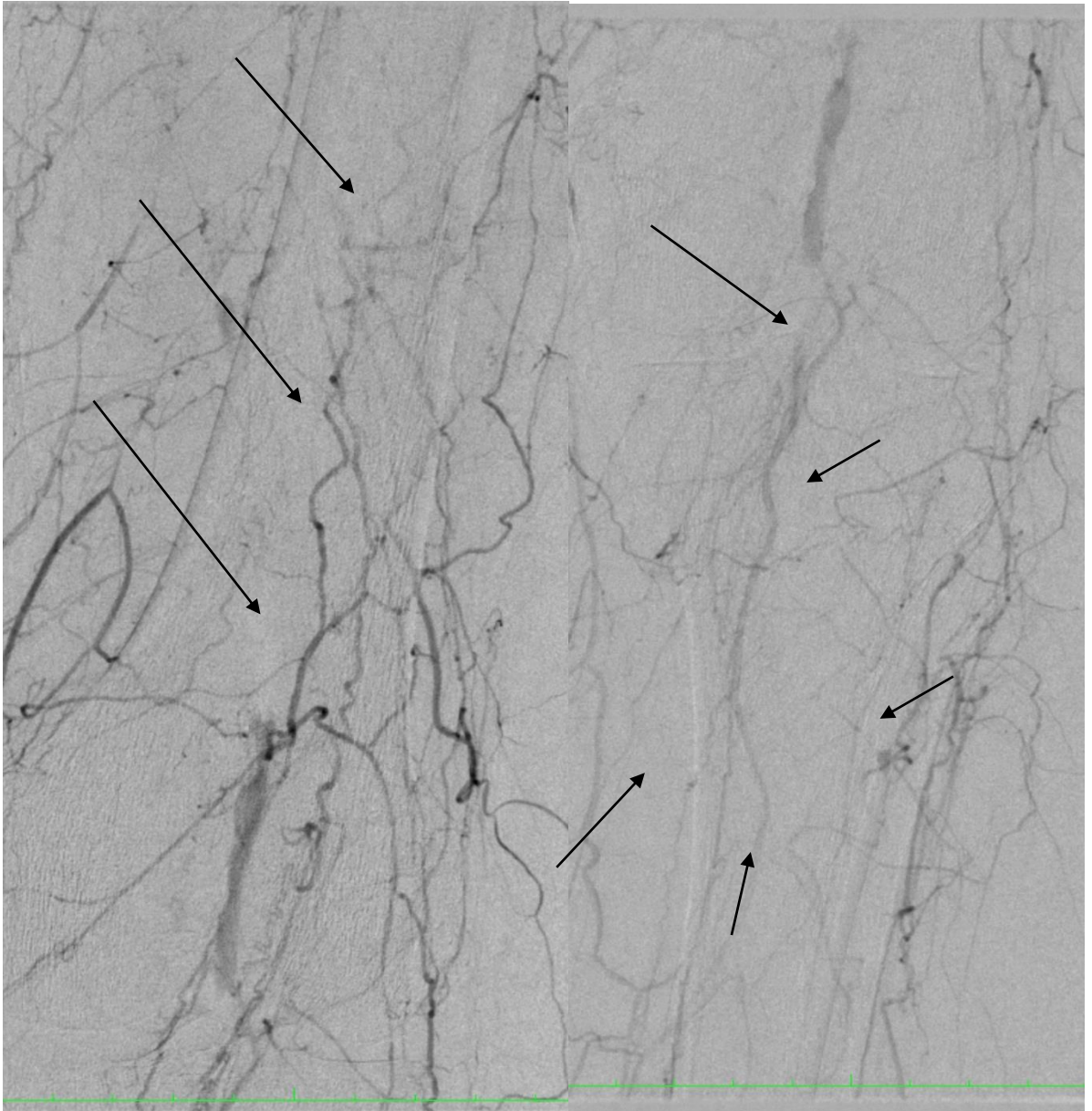


Рисунок 30. Окклюзия левой подколенной артерии и артерий голени на всем протяжении. Стрелками указаны зоны протяженных окклюзий.

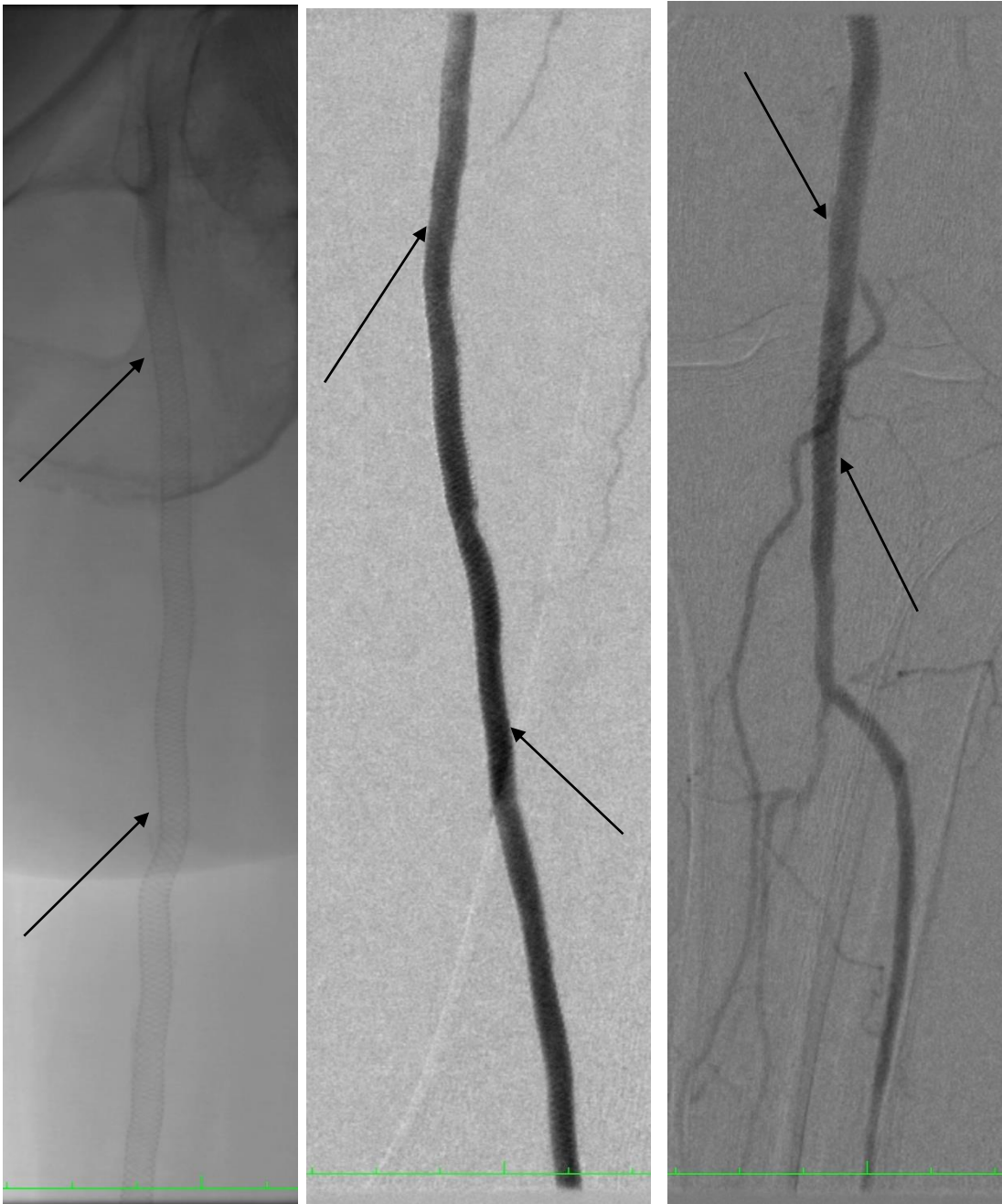


Рисунок 31. Реваскуляризация бедренно-подколенного сегмента на всем протяжении.

Стентирование левой ПБА и подколенной артерии на всем протяжении.

Стрелки обозначают стентированный бедренный артериальный сегмент.



Рисунок 32. Баллонная ангиопластика левой ПБА на всем протяжении, включая дистальное русло на стопе, обозначено стрелкой.

Вторым этапом мультидисциплинарного лечения было выполнено хирургическая обработка гнойно-некротического очага, с последующей хирургической коррекцией и аутодермопластикой язвенного дефекта. (Рисунок 33)



Рисунок 33. Вид стопы левой нижней конечности после хирургической коррекции после ревазуляризации. Полностью восстановленная опорная функция. Отсутствие признаков КИНК.

Таким образом, представленные результаты лечения таких пациентов показывают высокую эффективность лечения, с точки зрения вероятного заживления язвенных дефектов, обеспечивающие достаточный, адекватный артериальный кровоток в зоне раневого дефекта и стопы в целом. Это дает возможность эффективно выполнять все последующие хирургические вмешательства на стопе, приводящие в итоге к заживлению. Учитывая отягощенный кардиологический анамнез, наличие сахарного диабета и его возможные осложнения, тактика эндоваскулярной ревазуляризации оптимальна и может рассматриваться, как операция выбора у этой категории больных, что подтверждает её высокую эффективность при КИНК и СД.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СУПЕРСЕЛЕКТИВНОГО ВЕНОЗНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ И КАВЕРНОЗНЫХ СИНУСОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА И АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА.

4.1 Количественное соотношение нижних каменистых синусов и показателей результативности суперселективного венозного забора крови в зависимости от их анатомических типов.

При ретроспективной оценке интраоперационных флебографий НКС головного мозга, были получены следующие результаты. Наиболее часто мы наблюдали первый тип венозных нижних каменистых синусов головного мозга, его визуализация была в 49% случаев, что составило 153 пациента.

Второй и третий тип НКС головного мозга, встречались достоверно реже; их частота встречаемости составила 29% и 19% соответственно (91 и 59 больных). Наиболее редко визуализируемый тип НКС, оказался четвертый, он был выявлен только у 9 больных, таким образом его частота визуализации в нашем исследовании оказалась на уровне 3%.

Анализ результативности катетеризации суперселективного забора крови из НКС головного мозга показал, что 100% успех был зарегистрирован при катетеризации 1 и 2 типа НКС головного мозга, с регистрацией градиентов концентрации АКТГ и пролактина. Результативность при стандартной катетеризации 3 типа НКС составила 64%, при этом, исходя из особенностей анатомического строения этого типа (отток крови осуществляется через сеть мелких вен), венозная кровь забиралась в максимально возможной позиции кончика катетера в этих венах, при этом основным критерием взятия крови было отсутствие эффекта “заклинивания”. Что касается успеха при заборе крови в случае 4 типа НКС, то концентрационный градиент пролактина был отрицательным у

всех пациентов - ни у одного из девяти пациентов с 4 типом не было получено концентрационного градиента по пролактину, таким образом результативность при 4 типе составила 0%, являясь, по сути, забором крови из внутренней яремной вены (рисунок 34); в то же время, у 5 пациентов с 4 типом НКС был зарегистрирован положительный градиент АКТГ (таблица 16).



Рисунок 34. Забор крови при 4 типе НКС. Кончик катетера (стрелка) установлен в левой внутренней яремной вене.

Таблица 16. Распределение типов НКС, частота визуализации и результативность катетеризации.

Тип НКС	Частота визуализации (N / %)	Результативность %
1 тип	(153) / 49%	100
2 тип	(91) / 29%	100
3 тип	(59) / 19%	64
4 тип	(9) / 3%	0

4.2 Оценка эффективности и безопасности катетеризации кавернозных синусов головного мозга.

Согласно поставленным задачам во время стандартной операции ССВЗК из НКС, у 15 пациентов с выявленным 1, 2 и 3 типом нижних каменистых синусов (всего 45 больных) были выполнены дополнительные катетеризации кавернозных синусов головного мозга (КСГМ). Таким образом, были сформированы 3 группы катетеризации КСГМ, которые соответствовали 1, 2 и 3 типу НКС головного мозга. Катетеризация КСГМ при 4 типе не рассматривалась вследствие ее нецелесообразности и невозможности.

При этом, важно подчеркнуть, что катетеризация КСГМ при 1 и 2 типе НКС в 90% случаев (по 13 пациентов с НКС 1 и 2 типа соответственно) осуществлялась стандартным периферическим диагностическим многоцелевым катетером (рисунок 35 а,б), диаметром 4F с использованием мягкого гидрофильного проводника, в 10% случаев (в 1 и 2 группах), для катетеризации КСГМ использовалась микрокатетерная техника.



Рисунок 35а

Рисунок 35а. Катетеризация левого КСГМ при 2 типе НКС, кончик катетера находится в проекции кавернозного синуса (стрелка).



Рисунок. 35б

Рисунок 35б. Катетеризация левого КСГМ при 1 типе НКС, кончик катетера находится в проекции кавернозного синуса (стрелка).

Полностью противоположная ситуация наблюдалась при катетеризации КСГМ при 3 типе НКС, в трех случаях, с большими техническими сложностями, удалось установить 4F катетеры в дистальных сегментах КСГМ, у остальных двенадцати больных селективный забор крови осуществлялся с использованием микрокатетерной катетеризации кавернозных синусов. (рисунок 36, 37).



Рисунок 36. Стандартная техника катетеризации кавернозных синусов головного мозга. Стрелка указывает на кончик многоцелевого катетера 4F, установленного в проекции кавернозного синуса слева.

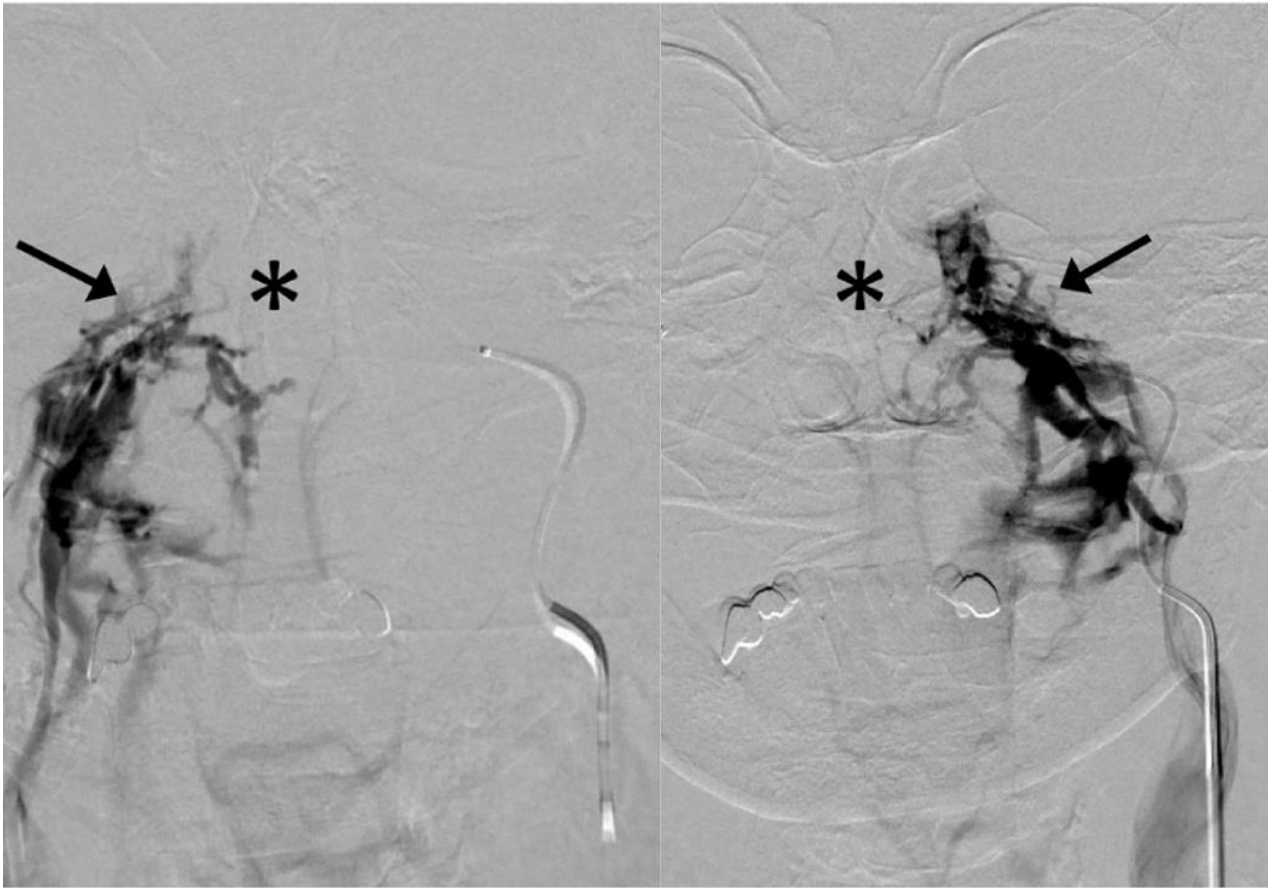


Рисунок 37. Микрокатетерная техника катетеризации кавернозного синуса при 3 типе нижних каменистых синусов головного мозга. Стрелками указаны кончик микрокатетеров, установленных в проекции кавернозных синусов справа и слева.

Важно отметить, что катетеризация КСГМ при 1 и 2 типе НКС, как по стандартной , так и по методике с микрокатетеризацией позволяла получить положительный результат, оценивавшийся по градиенту концентрации пролактина и АКТГ; в случае катетеризации КСГМ при 3 типе НКС, при стандартной катетеризации и с микрокатетером концентрационный градиент был зарегистрирован во всех случаях, однако при микрокатетеризации КСГМ концентрация пролактина относительно периферической венозной пробы была достоверно выше. (таблица 17, 18)

Таблица 17. Распределение вида катетеризации КСГМ в соответствии с типом НКС головного мозга.

Вид катетеризации/Тип НКС	1 тип (N/%)	2 тип (N/%)	3 тип (N/%)
Стандартная методика	13(90%)	13(90%)	3(20%)
Микрокатетерная техника	2(10%)	2(10%)	12(80%)

Таблица 18. Средние показатели уровня концентрации пролактина при стандартной и микрокатетерной катетеризации КСГМ, в соответствии с типом НКС. $p < 0,05$

Тип катетеризации КСГМ	Концентрация Пролактина (пг/мл) 1тип НКС/периферия	Концентрация Пролактина (пг/мл) 2тип НКС/периферия	Концентрация Пролактина (пг/мл) 3тип НКС/периферия
Стандартная техника	884 ± 12 /232± 11	884 ± 15 /238± 15	560 ± 19 /222± 16
Микрокатетерная техника	910± 8 /228± 14	902± 10 /228± 14	908± 17 /226± 14

Немаловажным фактором оказалось среднее время катетеризации кавернозных синусов. Крайне важно отметить, что несмотря на использование микрокатетерной техники, не было получено достоверных различий во времени катетеризации КСГМ в случаях 1 и 2 типа НКС, которое составило 78 ± 4 и 80 ± 2 секунд при стандартной технике и 80 ± 5 и 82 ± 4 секунд в случаях использования микрокатетеризации. Аналогичные показатели в группе катетеризации при 3 типе составили 320 ± 25 и 335 ± 14 секунд соответственно в стандартной и микрокатетерной техники.

Важно, что при сравнении времени катетеризации КСГМ при 3 типе НКС, показатели стандартной методики были достоверно выше, чем у 1 и 2 типа НКС, помимо этого была зафиксирована достоверная временная разница при использовании микрокатетерной техники относительно 1 и 2 типа НКС. Однако при сравнении со стандартной катетеризацией при 3 типе НКС достоверной разницы выявлено не было. При этом, важно подчеркнуть, высокую результативность при использовании микрокатетерной техники сравнительного селективного венозного забора из КСГМ в случаях 3 типа НКС (диаграмма 8). $p < 0,05$

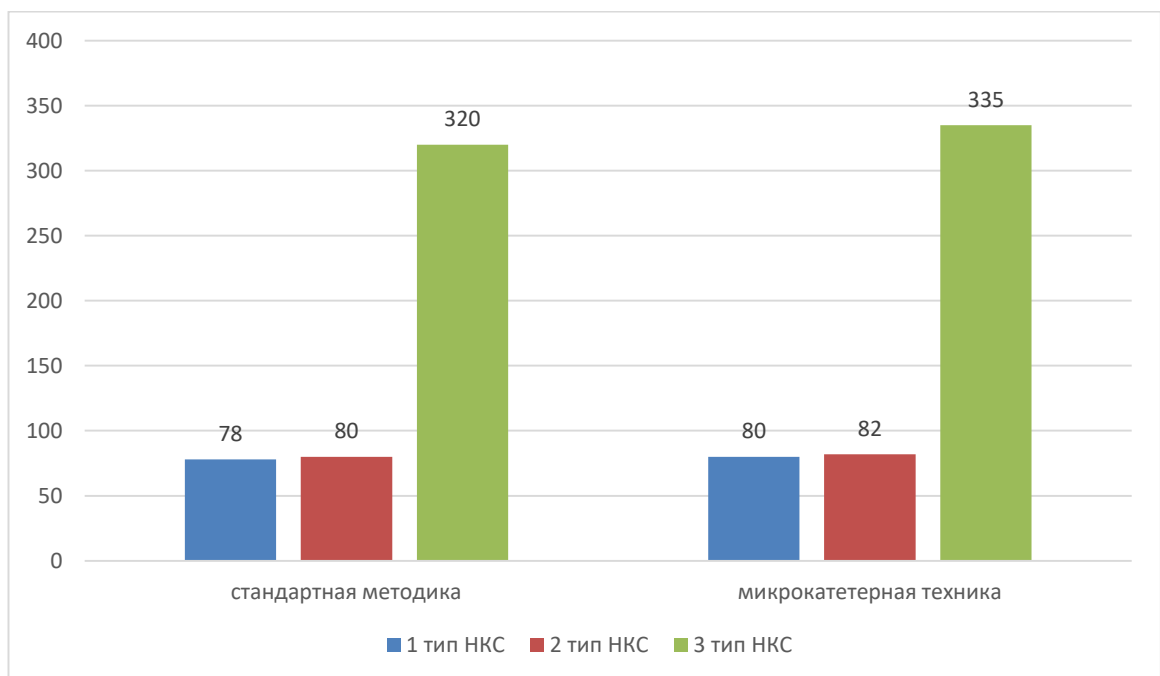


Диаграмма 8. Среднее время катетеризации (секунды) КС при различных анатомических типах нижних каменных синусов головного мозга.

Во время выполнения катетеризации КСГМ нами не было зарегистрировано каких-либо нежелательных побочных интраоперационных осложнений, потребовавших дополнительных нейрохирургических вмешательств, что, однозначно, свидетельствует о высокой эффективности и безопасности

сравнительного суперселективного венозного забора крови из кавернозных синусов головного мозга даже в самых сложных ангиографических ситуациях.

4.3 Оценка чувствительности и специфичности селективного венозного забора крови при катетеризации нижних каменистых синусов головного мозга.

Оценка диагностических возможностей селективного забора крови из НКС в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (ранее данные были частично опубликованы в нашей статье [Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Пигарова Е.А., Григорьев А.Ю., Колесникова Г.С., Воронцов А.В., Дедов И.И. // Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. / // Ж. Диагностическая и интервенционная радиология, 2013, Т 7., №3, стр. 57-68]

В подгруппе 117 пациентов (86 женщин (73,5%) и 31 мужчина (26,5%); медиана возраста 34 года (Q25-Q75 26-49 лет), минимальный возраст 17 лет и максимальный 66 лет проводился анализ диагностических возможностей проведения селективного венозного забора крови из НКС. В соответствии с критериями включения медиана свободного кортизола в суточной моче составила 2148 (1268-4129) нмоль/24 часа; уровень утреннего АКТГ 105,8 (67,7-150,8) нг/мл; вечернего - АКТГ 83,6 (51,8-126,2) нг/мл. Среди пациентов с визуализацией аденомы АКТГ-эктопированный синдром был диагностирован и гистологически подтверждён лишь в 1 случае: у больной с микроаденомой, без ремиссии после проведённого нейрохирургического лечения. Среди пациентов без визуализации аденомы на МРТ АКТГ-эктопию удалось диагностировать и прооперировать у 15 пациентов.

В 7 случаях опухоль не была найдена, при этом в 6 случаях по результатам селективного забора крови была диагностирована АКТГ-эктопия и в 1 случае – БИК, но пациент был направлен на лучевую терапию, в исходе которой не

наблюдалось ремиссии за период наблюдения. Таким образом, анализ диагностических возможностей метода проводился только среди пациентов с гистологически верифицированным диагнозом ($n=110$).

Максимальное отношение АКТГ центр/периферия до введения десмопрессина позволило верифицировать БИК с чувствительностью 86,1% (95%ДИ 77,1-91,7) и специфичностью 93,7% (95%ДИ 71,7% - 98,9). Введение Десмопрессина в дозе 8 мкг увеличило чувствительность метода до 93,7% (95%ДИ 71,7 -98,9) при той же специфичности. Результаты суммированы на Графике 5.

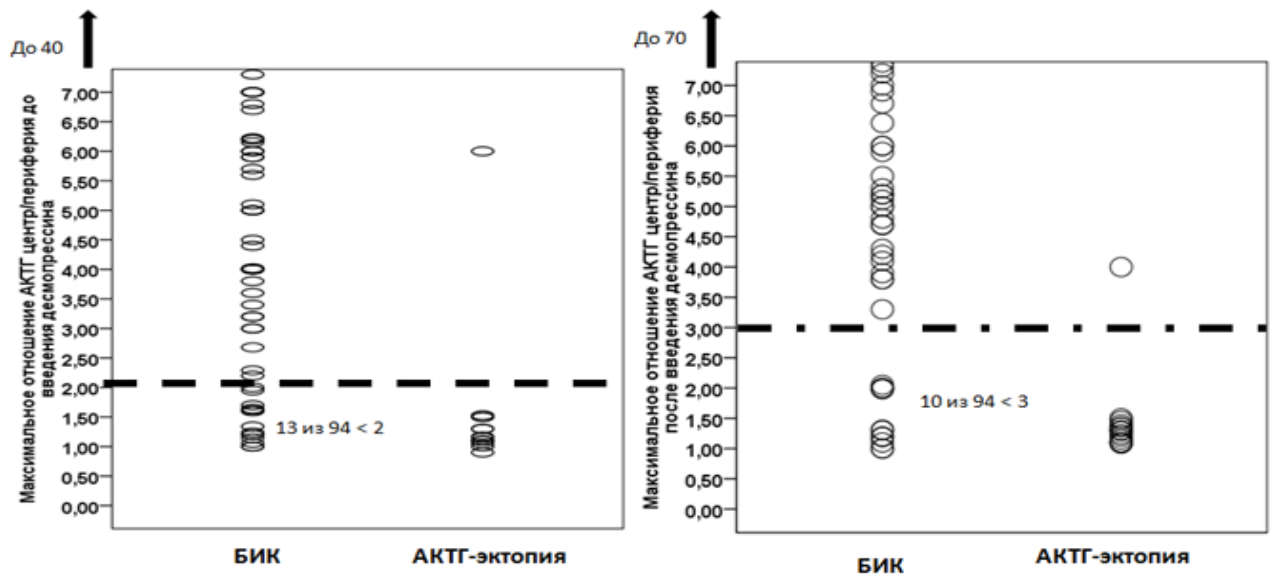


График 5. Уровни максимального градиента АКТГ до (на рисунке слева) и после (на рисунке справа) введения десмопрессина 8мкг внутривенно в ходе забора крови из нижних каменистых синусов.

Примечание. БИК – верифицированная болезнь Иценко-Кушинга, каждый кружок обозначает индивидуального пациента, для удобства указано общее количество ложно-отрицательных результатов до введения десмопрессина (градиент АКТГ<2) и после введения десмопрессина (градиент АКТГ < 3).

Площадь под кривой операционной характеристики для метода катетеризация нижних каменистых синусов без введения десмопрессина составила 0,930 (95%ДИ 0,870-0,990) и была выше при анализе данных после введения десмопрессина – 0,941 (95%ДИ 0,898-0,985). В целом, площадь под кривой операционной характеристики с анализом обеих цифр отношения АКТГ как до

введения десмопрессина, так и после введения препарата составила 0,940 (95%ДИ 0,893-0,988).

Таким образом, двухсторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином 8мкг внутривенно продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность метода, сопоставимую с применением кортиколиберина в качестве стимуляционного агента. Десмопрессин имеет преимущество по стоимости по сравнению с кортиколиберином и более широко доступен во многих странах, в том числе в РФ. По мере накопления опыта также как и в случае применения кортиколиберина наблюдается снижение диагностических возможностей метода

Возможности повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином **(ранее было описано в нашей оригинальной публикации)** [Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И, Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И.: Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.// Ж. Проблемы Эндокринологии, 2013, Том 59, №4, стр. 3-10].

Среди 117 пациентов, у которых выполнялся селективный забор крови (описаны в предыдущем параграфе), у 47-ми пациентов процедура проводилась без контроля положения катетера по градиенту пролактина, в то время как у последующих 70 больных в ходе селективного забора крови в обоих синусах и периферической вене однократно исследовалось содержание пролактина до введения десмопрессина с последующим расчетом АКТГ/пролактин нормализованного соотношения.

В трех клинических случаях, когда градиент АКТГ < 2 до стимуляции и градиент АКТГ < 3 после стимуляции совпадал с градиентом пролактина < 1,5; селективный забор крови из нижних каменистых синусов был проведен повторно. Неверное положение катетеров не было верифицировано во время первой процедуры. При повторном заборе крови удалось правильно установить катетеры и подтвердить центральный ЭГ. Однако в восьми случаях для точки разделения 1,8 и в пяти случаях для точки разделения 1,5 градиент АКТГ был больше 2 и 3х соответственно до и после стимуляции, в то время как градиент пролактина был ниже точки разделения.

Необходимость рутинного определения пролактина, по-прежнему, вызывает споры из-за высокой частоты ложно-отрицательных результатов, что было получено и в настоящей работе. С одной стороны, определение градиента пролактина в ходе селективного забора крови из нижних каменистых синусов является важным маркером забора крови именно от гипофиза. С другой стороны, некоторые авторы рекомендуют определение пролактина только в тех случаях, если градиент АКТГ до и после стимуляции не достиг 2 или 3 соответственно. Вместе с тем, снижение точки разделения для градиента пролактина с 1,8 как было ранее предложено до 1,5, по результатам настоящего исследования, позволило улучшить чувствительность метода и сохранить 100% специфичность.

4.4. Оценка эффективности и безопасности модифицированной методики селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов головного мозга при эндогенном гиперкортицизме.

4.4.1 Технические особенности выполнения одностороннего и двустороннего трансфеморального венозного доступа.

Исходя из поставленных задач исследования все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе, в которую вошли 156 больных, сравнительный селективный венозный забор крови из НКС выполнялся

двусторонним бедренным венозным доступом, во второй группе больных - 157 пациентов, ССВЗК из НКС был выполнен по модифицированной методике, а именно, с использованием одностороннего трансфеморального венозного доступа.

Двусторонний венозный доступ при стандартной методике ССВЗК из НКС выполнялся под местной анестезией. Учитывая, что подавляющее количество пациентов с БИК, имели избыточную массу тела или ожирения, выполнение двустороннего венозного доступа сопровождалось рядом технических неудобств. При этом одним из главных факторов этого была сложность пункции общей бедренной вены из-за выраженной гипертрофии подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки и формирования так называемого “жирового фартука”, что крайне отрицательно влияло на выполнение венозной пункции, особенно при выполнении ее с левой стороны. Помимо этого, вследствие развития выраженного подкожного жирового слоя в проекции паховой складки практически всегда были условно стерты анатомические и тактильные ориентиры для пункции общей бедренной вены, особенно с левой стороны. (рисунок 38)



Рисунок 38. Выраженная гипертрофия подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Сформированный “жировой фартук”.

Как следствие, неудобство пункции левой бедренной вены для оператора значительно увеличивало как общее время операции, так и общую экспозицию активной рентгеноскопии. Также важно подчеркнуть, что неудобство катетеризации левой общей бедренной вены, по описанным выше причинам, у этой категории больных, всегда были связаны с рисками постпункционных кровотечений, вследствие непреднамеренных пункций других сосудистых бассейнов, анатомически соседствующих с этой пункционной областью. Таким образом, помимо увеличения времени операции, также открытым оставался вопрос надёжности гемостаза места пункций после выполнения операции, поскольку формирование давящей повязки с обеих сторон зачастую, у этой категории больных, было невозможно.

Учитывая, выше описанные недостатки при выполнении двустороннего трансфеморального венозного доступа, пациентам 2 группы общебедренный венозный доступ осуществлялся только с правой стороны. Технически он был намного удобнее, вследствие удобного расположения к оператору, и позволял быстро и контролируемо пунктировать бедренную вену. Важным техническим аспектом, являлся тот факт, что после установки интродьюсера, вторая венозная пункция выполнялась под контролем рентгеноскопии с той же стороны, при этом рентгенопозитивность установленного ранее инструмента, позволяла использовать его, как ориентир, для безопасной и контролируемой повторной пункции бедренной вены. Следует отметить минимальное количество времени активной рентгеноскопии во время пункции, в среднем не превышающее 5 секунд. (рисунок 39)



Рисунок 39. Пункция общей бедренной вены справа под контролем рентгеноскопии. Белой стрелкой указан интродьюссер, проведение иглы (черная стрелка) внутрь просвета вены, осуществляется по ориентиру рентгенопозитивности ранее установленного интродьюссера .

Далее, по стандартной методике катетеризации, аналогично установленному первому интродьюссеру, проводилась установка второго, с последующим стандартным протоколом выполнения селективного сравнительного венозного забора крови из нижних каменистых синусов головного мозга. (рисунок 40)



Рисунок 40. Односторонний трансфеморальный венозный доступ. Стрелками указаны два последовательно, установленных интродьюссера.

4.4.2 Сравнительный анализ использования одностороннего и двустороннего трансфеморального венозного доступа при суперселективном венозном заборе крови из нижних каменистых синусов головного мозга.

При ретроспективном анализе данных пациентов обеих групп, были проанализированы следующие параметры: среднее время операции, доза облучения и время активной рентгеноскопии, среднее время формирования эндваскулярного венозного доступа, время эндваскулярного гемостаза области пункции.

Таким образом среднее время операции по сравнительному селективному забору крови из нижних каменистых синусов головного мозга составило в 1 и 2 группе 60 ± 8 и 35 ± 9 минут соответственно, что достоверно меньше при использовании одностороннего доступа.

Активное время рентгеноскопии и, как следствие этого, дозы полученного облучения, также были меньше в кагорте больных с односторонним венозным трансфеморальным доступом и составили $4,7 \pm 1,4$ и $2,8 \pm 0,9$ минут соответственно по группам; средние показатели уровня облучения были зарегистрированы на уровне $4,7 \pm 1,4$ и $2,8 \pm 0,9$ МзВ соответственно 1 и 2 группе.

Показатели важнейшего фактора, определяющего общее время операции, - среднее время формирования венозного доступа были достоверно ниже в группе одностороннего доступа и составили соответственно 13 ± 4 и 8 ± 3 минуты в первой и второй группе. Аналогичные результаты были показаны и при выполнении эндоваскулярного гемостаза места венозного доступа, была зарегистрирована достоверная временная разница, так в первой группе среднее время гемостаза было 18 ± 7 минут, против 10 ± 3 минут во второй группе. Описанные результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

параметры	1 группа (двусторонний венозный доступ)	2 группа (односторонний венозный доступ)
Среднее время операции	60 ± 8 минут	35 ± 7 минут
Средняя доза облучения	$4,7 \pm 2,4$ МзВ	$2,8 \pm 1,9$ МзВ
Время рентгеноскопии	15 ± 4 минут	9 ± 3 минут
Время формирования венозного доступа	15 ± 7 минут	8 ± 4 минут

Время эндоваскулярного гемостаза	13 ± 4 минут	8 ± 3 минут
----------------------------------	--------------	-------------

Сравнительный анализ использования одностороннего и двустороннего венозного доступа при ССВЗК из нижних каменистых синусов головного мозга.

4.4.3 Осложнения и нежелательные явления после выполнения селективного венозного забора крови из НКС головного мозга.

Среди 156 пациентов 1 группы после выполнения селективных заборов крови из нижних каменистых синусов, в двух случаях было зарегистрировано падение артериального давления и тахикардия уже после процедуры, в одном из этих случаев потребовалась интенсивная терапия. У двоих пациентов были зарегистрированы отсроченные забрюшинные кровотечения (30 дней после операции), в проекции левого латерального канала, однако связь с оперативным вмешательством не являлась абсолютно доказанной, так как кровотечения развивались на фоне инъекций прямых антикоагулянтов. В одном случае после вмешательства наблюдалась лихорадка и обострение инфекции. В двух случаях была зарегистрирована аллергическая реакция (сыпь) наиболее вероятно на контрастное вещество. У троих пациентов гематомы в местах пункции бедренных вен потребовали специального лечения (Таблица 20).

Таблица 20

Осложнения пациентов 1 и 2 группы (абс,%)

Показатель	1 группа	2 группа
Падение АД+тахикардия	2 (1%)	
Отсроченные забрюшинные кровотечения	2 (1%)	
Лихорадочные явления	1 (0,5%)	2(1%)
Аллергическая реакция	1 (0,5%)	2(1%)

Гематомы в местах пункции	3 (2%)	
---------------------------	--------	--

У пациентов второй группы из осложнений были зарегистрированы лихорадочные явления у 2 пациентов и в 2 случаях наблюдалась аллергическая реакция, необходимо отметить отсутствие в этой когорте больных каких-либо зарегистрированных нежелательных явлений, связанных с постинъекционными кровотечениями.

Также важно подчеркнуть, что во всех случаях ССВЗК из НКС отмечались нежелательные явления, которые носили интраоперационный характер и проявлялись транзиторными реакциями во время катетеризации НКС, исчезающие сразу же после удаления катетеров и проводников из каменистых и кавернозных синусов головного мозга. Таким образом, в 4-х случаях пациенты жаловались на чувство слабости во время процедуры, 9 больных активно говорили о головной боли и в 10 случае боль локализовалась в височных областях.

Таким образом, 7% от общего количества всех оперированных пациентов испытывали лёгкие нежелательные явления, которые чаще всего выявлялись только при активном расспросе и бесследно проходили после завершения операции. В результате проведенных интервенций как в первой, так и второй группах не было зарегистрировано тромбозов и тромбоземболий, а также серьёзных неврологических осложнений, что скорее всего связано с постоянным усовершенствованием методики, оборудования и программного обеспечения, а также используемых интродюссеров и катетеров.

Таким образом, использование одностороннего трансфеморального доступа при проведении сравнительного суперселективного забора крови из нижних каменистых синусов продемонстрировал высокую безопасность и эффективность, относительно стандартной методики.

4.4.4 Роль сравнительного селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов в алгоритме дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма

Клинический случай.

Пациент Б., мужчина 39 лет поступил в стационар с характерной клинической картиной: диспластическое ожирение, с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в области живота, лунообразное лицо, широкие багровые стрии на передней поверхности живота, покраснение щек (матронизм). Из анамнеза известно, что впервые признаки болезни возникли в 34 года, когда на фоне полного здоровья развился гипертонический криз с повышением артериального давления до 180/100 мм.рт.ст. Пациенту была назначена антигипертензивная терапия: валсартан в дозе 80 мг с дальнейшим увеличением дозы до 160 мг.

С 35 лет начал отмечать появление отеков на нижних конечностях, которые уменьшались на фоне терапии диуретиками. В это же время эндокринологом по месту жительства заподозрен эндогенный гиперкортицизм, обнаружено повышение кортизола суточной мочи до 615 мкг/сут (50-190), проведена малая проба с дексаметазоном, в ходе которой отсутствовало подавление кортизола ниже 50 нмоль/л. Со слов пациента было выявлено повышение АКТГ (данные не предоставлены), проведена большая дексаметазоновая проба, в ходе которой подавление кортизола составило 80%, что могло свидетельствовать в пользу центрального генеза АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

При проведении МРТ гипофиза с контрастным усилением выявлена эндосellarная аденома гипофиза размерами 4x8мм. Учитывая размеры аденомы (более 6 мм), подавление кортизола в ходе большой пробы с дексаметазоном в анамнезе, установлен диагноз болезни Иценко-Кушинга (БИК) и пациенту проведено нейрохирургическое лечение – трансфеноидальная аденомэктомия. На вторые сутки после операции клинически заподозрена надпочечниковая недостаточность и однократно был введен гидрокортизон. Однако при лабораторном исследовании кортизол крови утром в динамике 403 нмоль/л – 161 нмоль/л – 551 нмоль/л, АКТГ крови утром, соответственно, 34 нг/мл – 19 нг/мл –

60 нг/мл, при этом свободный кортизол суточной мочи 1316 нмоль/сут, что свидетельствовало об отсутствии ремиссии после оперативного вмешательства.

Тем не менее, учитывая возможность отсроченного эффекта нейрохирургического вмешательства, пациент был выписан, даны рекомендации по динамическому контролю кортизола крови и суточной мочи. Через месяц после выписки у пациента развилось носовое профузное кровотечение, которое длительно (3 дня) полностью не купировалось, в связи с чем был использован пневмотампон в течение 3 дней. Кровотечение было ликвидировано, тем не менее, через 10 дней после тампонирования развилась инфекция верхних дыхательных путей, по данным КТ пазух носа подтверждены гайморит и ринит.

По данным посева из носовой полости выявлены золотистый стафилококк и синегнойная палочка, в течение 2 недель пациент получал комбинированную антибиотикотерапию. Через 1 месяц был проведен повторный курс антибиотикотерапии в связи с сохраняющимся выделением тех же возбудителей при посеве.

Через 6 месяцев после трансфеноидальной аденомэктомии пациент повторно поступил в клинику для динамического обследования, в ходе которого подтверждена сохраняющаяся активность гиперкортицизма, как по клиническим признакам (сохранение дисплатического ожирения, матронизма, стрий, мышечной слабости), так и по данным гормональных исследований. По данным контрольной МРТ определялись признаки сохраняющейся аденоматозной ткани. Тем не менее, учитывая сохраняющийся инфекционный процесс верхних дыхательных путей, проведение повторного нейрохирургического вмешательства не представлялось возможным. Поставлен вопрос о проведении радиохирurgicalического лечения.

Пациенту была проведена консультация радиолога, запланирован этап радиохирurgicalического лечения на 07.12.2017. На фоне терапии, со слов пациента, наблюдалось снижение уровня АКТГ и кортизола, улучшение общего самочувствия. Из осложнений гиперкортицизма сохранялась артериальная гипертензия, признаков нарушения углеводного обмена выявлено не было.

При госпитализации в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии от ноября 2017 года на фоне лечением октреотидом пролонгированного действия 20 мг 1 раз в 28 дней сохранялась картина АКТГ-зависимого гиперкортицизма, по данным проведенного обследования кортизол вечером 299,9 нмоль/л, кортизол слюны, собранной в 23:00 1,71 нмоль/л, АКТГ крови вечером 22,33 пг/мл (0-30), кортизол суточной мочи 747 нмоль/сут, что также подтверждало сохранение умеренной активности гиперкортицизма на фоне лечения аналогами соматостатина длительного действия (Таблица 21).

Таблица 21

Динамика показателей гормональных анализов пациента Б.

	Июнь 2016 до операции	Июнь 2016 после операции	Декабрь 2016	Ноябрь 2017 (на фоне Октреотида- депо)	Февраль 2018
Кортизол крови вечером нмоль/л	442,5		335	299,9	608,1
Кортизол слюны в 23:00 нмоль/л	5,67		9,93	1,71	9,79
Кортизол кровь утром нмоль/л		403			
Кортизол суточной	1403,92	1316	1243,44	747	946,8

мочи нмоль/сут					
АКТГ утром нг/мл	47,16		55,59		
АКТГ вечером нг/мл	81,13		53,9	22,33	50,58
Кортизол в ходе МПД			1100		

В течение госпитализации впервые было выявлено нарушение углеводного обмена: глюкоза крови утром 9,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин 8%. Иницирована сахароснижающая терапия Метформином в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, Вилдаглиптином в дозе 50 мг утром. По данным контрольной МРТ гипофиза признаков остаточной опухолевой ткани не выявлено, согласно заключению: «Послеоперационные изменения селлярной области, структуры аденогипофиза». Также было проведено иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала на рецепторы к АКТГ и КРГ, обнаружена очаговая иммуноэкспрессия АКТГ в цитоплазме клеток аденогипофиза (но не опухоли -30-40% клеток), иммуноэкспрессия КРГ не определась. Учитывая полученные данные, центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма был поставлен под сомнение, и перед проведением лучевой терапии, было рекомендовано проведение селективного забора крови из нижних каменистых синусов после отмены октреотида в течение 4 недель.

При госпитализации после отмены октреотида пролонгированного действия, по данным контрольных анализов выявлено усугубление гиперкортицизма: кортизол слюны вечером 9,7 нмоль/л, кортизол суточной мочи 946,8 нмоль/сут. Также выявлен гипогонадотропный гипогонадизм: ЛГ 1,63 Ед/л, тестостерон 4,55 нмоль/л.

В феврале 2018 г. выполнен селективный забор крови из нижних каменистых синусов, показатели АКТГ и пролактина представлены в таблице 2. По данным селективного забора крови выявлено отсутствие градиента АКТГ между синусами и нижней поллой веной: максимальный градиент до стимуляции – 1,05 (менее 2), после стимуляции – 1,4 (менее 3) при наличии градиента пролактина (исключено неверное положение катетера). АКТГ/пролактин - нормализованное соотношение справа – 0,91, слева – 1,15 (менее 1,18). Полученные данные однозначно свидетельствуют в пользу эктопической секреции АКТГ (Таблица 22).

Таблица 22

Результаты селективного забора крови из нижних каменистых синусов пациента

Б.

Время	АКТГ (пг/мл)						
	Правый синус	Левый синус	Периферия	Максимальный градиент АКТГ между центром и периферией		АКТГ/Пролактин-нормализованное соотношение	
				Справа	Слева	Справа	Слева
- 5 мин	43,54	39,21	41,43	1,05	0,9		
0 мин	42,41	41,37	37,7	1,02	1,09		
+ 3 мин	136,2	133,2	96,13	1,4	1,38		
+ 5 мин	162,9	134,0	161,6	1,0	0,8		
+ 10 мин	210,0	204,7	183,2	1,02	1,11	1,15	0,57
	Пролактин (мЕд/л)			Градиент пролактина справа: 0,91			
- 5 мин	207,9	567,2	226,9	Градиент пролактина слева: 2,4			

Таким образом, тактика ведения пациента Б. по результатам селективного забора крови из нижних каменистых синусов радикально изменилась: рекомендованное ранее радиохирургическое лечение отменено, инициирован поиск нейроэндокринной опухоли. По данным проведенной МСКТ органов

грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, в прикорневой зоне левого легкого, по заднему контуру левой верхней легочной вены, медиально от верхнедолевого бронха и кпереди от левой ветви легочной артерии определяется мягкотканый участок, размерами 8х6 мм, активно накапливающий контрастный препарат. Плотность данного участка в разные фазы (нативная, артериальная, венозная) составляет, соответственно, 20-117-92 ЕД.Н. По заключению специалиста МСКТ, образование в прикорневой зоне левого легкого с учетом характера контрастирования не позволяет полностью исключить АКТГ-эктопию, образование необходимо дифференцировать с бронхопульмональным лимфатическим узлом. При дальнейшем обследовании не удалось выявить иной очаг возможной эктопической продукции АКТГ. Учитывая умеренный характер гиперкортицизма и стабильное состояние пациента, было рекомендовано проведение дообследования с целью уточнения источника гиперпродукции АКТГ: проведение ПЭТ-КТ с определением дальнейшей тактики ведения. На проведенной в апреле 2018 г. ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DONA-TATE отмечены признаки гиперплазии левого надпочечника, SSTR-позитивной опухолевой ткани не выявлено. Единичные плотные очаги в обоих легких (вероятно поствоспалительного генеза). Продолжается лечение октреотидом пролонгированного действия с учетом предполагаемой нейроэндокринной опухоли. На этом фоне в анализах, сделанных по месту жительства утром через 4 дня после введения пролонгированного октреотида: АКТГ 71 пг/мл (норма до 46), кортизол 24,6 мг/дл (норма до 25), гликемия натощак в пределах референсных значений, АД на гипотензивной терапии 140/90. Продолжается динамическое наблюдение и планируется дальнейший поиск источника АКТГ-эктопии

Представляемый клинический случай является показательным примером важной и решающей роли селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Несмотря на то, что у пациента по данным МРТ размеры аденомы были несколько больше принятого порогового значения (более 6 мм) для проведения селективного

забора крови из НКС, аденома гипофиза не была причиной гиперпродукции АКТГ. Представляемый случай является редким исключением, когда, следуя последним алгоритмам по диагностике и дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма [3], пациент не был включен в группу пациентов, нуждающихся в проведении селективного забора крови из НКС. Таким образом, было проведено нейрохирургическое вмешательство, которое, по сути, пациенту не требовалось. Только повторный анализ результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследования, проведенного селективного венозного забора крови из НКС, позволило избежать необоснованного радиохирургического лечения.

В случаях, когда нет возможности доступа к гистологическому материалу, селективный венозный забор крови из НКС является единственным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого гиперкортицизма [10, 11].

Высокая эффективность и безопасность ССВЗК, отсутствие больших технических сложностей данной операции, наличие сравнительно невысокой стоимости и потенциально низкой возможности интра и после операционных осложнений позволяют использовать метод ССВЗК из НКС, в качестве метода выбора в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Также важным аспектом применения ССВЗК после нейрохирургического вмешательства или рецидивирующего течения эндогенного гиперкортицизма (что, возможно, в том числе при наличии кортиколиберин-продуцирующей (карциноидной опухоли) является тот факт, что интервенцию можно безопасно использовать во всех случаях, в качестве обязательной рекомендации, для уточнения диагноза ЭГ, именно у этой категории пациентов.

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ МЕТОДА СРАВНИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА.

5.1. Ангиографическая ангиоархитектоника различных типов правой надпочечниковой вены.

Для оценки результативности сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен, ретроспективно, согласно анатомической классификации Даунта, был выполнен анализ 94 интраоперационных флебографий правой надпочечниковой вены. При этом были выявлены все пять ранее описанных типов основных вариантов анатомического строения правой надпочечниковой вены:

1. Основной венозный ствол и множеством дополнительных ветвей. (Рисунок 41).



Рисунок 41. Интраадrenalовый фрагмент вены с основным стволом и множеством дополнительных ветвей.

2. “Дельта – участок” с неудовлетворительным контрастированием внутренней структуры надпочечника (Рисунок 42).

3. “Треугольник”- Сосудистый рисунок, напоминающий треугольник, практически с полным отсутствием дополнительных ветвей (Рисунок 43).

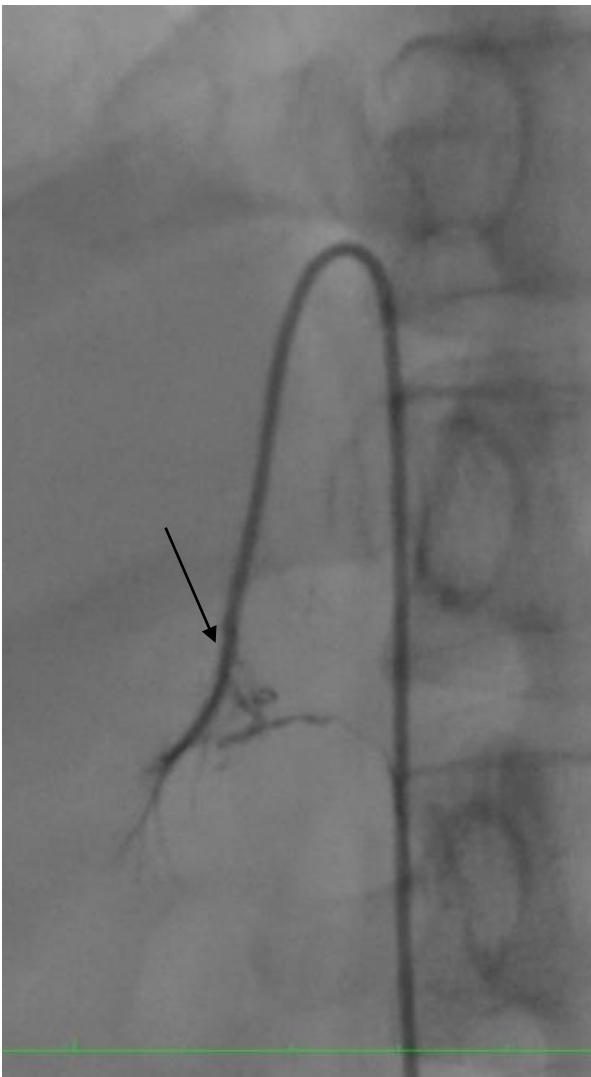


Рисунок 42. “Дельта – участок”.

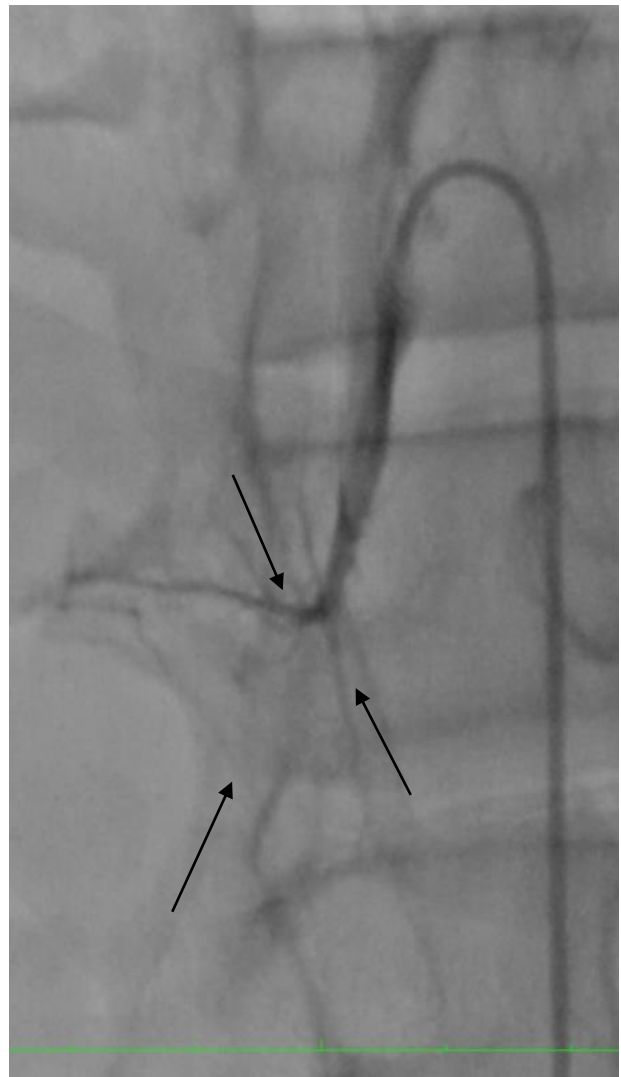


Рисунок 43. “Треугольник”.

4. Основного ствол правой надпочечниковой вены и отсутствие дополнительных ветвей. (Рисунок 44).



Рисунок 44. Отсутствие четко определяемых дополнительных ветвей при наличии основного ствола правой надпочечниковой вены.

5. Центральная вена надпочечника с отходящими от нее тонкими “звездообразными” ветвями (Рисунок 45).

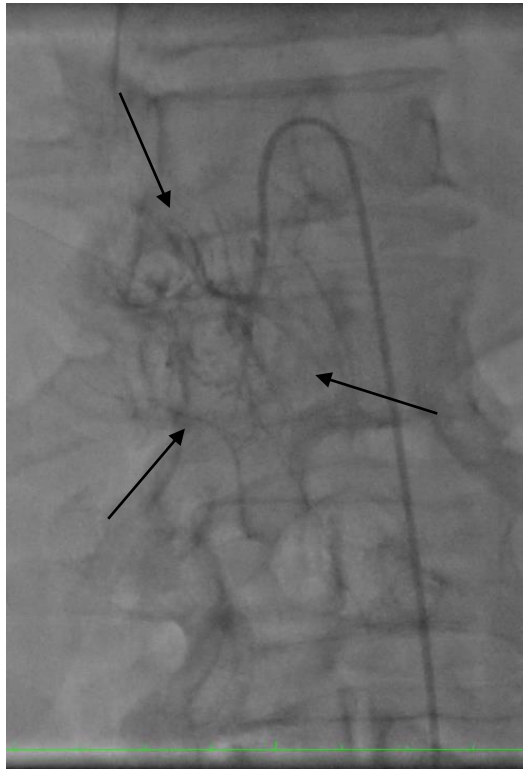


Рисунок 45. “Звездообразные” ветви центральной вены надпочечника.

При ретроспективной оценке интраоперационных флебографий были получены следующие результаты. Наиболее часто мы наблюдали первый тип центральной вены правого надпочечника, его визуализация была отмечена у 56 больных, что составило 60% случаев. В 20% и 10% (19 и 9 пациентов соответственно) случаев в нашем исследовании встречались третий и пятый анатомический тип центральной вены надпочечника, что достоверно ниже показателей 1 типа. Самые незначительные показатели распространенности центральной вен правого надпочечника в нашей работе были отмечены при визуализации четвертого и второго типов, частота их встречаемости составила 2% и 8% случаев, у 2 и 7 пациентов соответственно. Количественные показатели встречаемости различных анатомических типов центральной вены правого надпочечника отражены в таблице 23.

Таблица 23

Распространённость ангиографической картины вен надпочечников справа

Анатомические типы центральной вены правого надпочечника	Распространённость (N/%)
Основной ствол и множество дополнительных ветвей (1 ТИП)	(57/60%)
“Дельта – участок” (2 ТИП)	(7/8%)
“Треугольник” (3 ТИП)	(19/20%)
Основной ствол и отсутствие четко определяемых дополнительных ветвей (4 ТИП)	(2/2%)
Центральная вена надпочечника с отходящими от нее тонкими “звездообразными” ветвями (5 ТИП)	(9/10%)

5.2 Особенности катетеризационной техники при различных ангиографических типах центральной вены правого надпочечника.

Ретроспективный анализ интраоперационных флебографий показал, что в большинстве случаев для успешной катетеризации центральной вены правого надпочечника использовалась реверсивная техника катетеризации. При этом использовали преимущественно катетеры, так называемой, реверсивной формы – SIM 1, SIM 2, HOOK. (Рисунок 46)

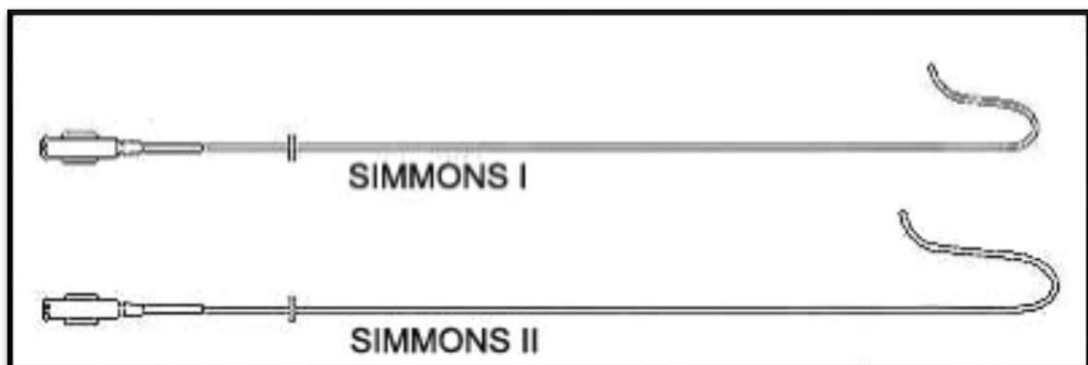


Рисунок 46

Формы реверсивных катетеров

Одним из важных технических моментов катетеризации, позволяющим результативно выполнить забор крови, является установка катетера в позицию, при которой возможен адекватный свободный пассаж крови из катетеризируемого венозного ствола. Учитывая проведенный анализ типов правой надпочечниковой вены, были использованы различные ангиографические приемы селективной установки катетера в основной венозный ствол правого надпочечника, с учетом вышеописанного условия - возможности получить достаточного объема крови для исследования. Следует отметить что, наиболее “удобными” для катетеризации были первый, третий и пятый тип центральной вены правого надпочечника. При этом, важно подчеркнуть, что в стандартной ситуации, когда имеется сравнительно длинный ствол вены, впадающий в нижнюю полую вену под острым углом, использование катетера SIM 1, всегда позволяло получить свободный пассаж крови для венозной пробы. Также следует отметить, что положение кончика катетера всегда было устойчивым к “выпадению” из суперселективной позиции, это позволяло результативно выполнять забор крови, особенно в случаях применения методики “многоточечного” принципа взятия нескольких венозных проб.

В ситуации ССВЗК при катетеризации второго и четвертого типа, первоначальное использование катетера SIM1, вследствие относительно короткого основного венозного ствола, впадающего в нижнюю полую вену, вызывало “заклинивание” центральной вены, с отсутствием соответствующего венозного оттока и как следствие этого невозможность получить адекватный объем венозной крови. Помимо этого, позиционирование катетера при этой форме кривизны, было крайне нестабильным и часто приводило к дислокации в нижнюю полую вену. Поэтому в ситуации, когда при катетеризации мы сталкивались со случаями короткого венозного ствола центральной вены правого надпочечника, “катетером выбора” был НООК. Данный тип кривизны этого инструмента позволял достичь стабильности положения кончика катетера в стволе вены и сохранить адекватный отток венозной крови для взятия пробы.

Однако в исследовании, несмотря на используемые технические приемы при различных анатомических вариантах правой надпочечниковой вены, в 10% случаев (9 пациентов) использование стандартных ангиохирургических принципов катетеризации не позволяло выполнить ССВЗК, как правило, вследствие “заклинивания” основного венозного ствола. В этой тяжелой ангиохирургической ситуации при проведении ССВЗК отлично себя зарекомендовала микрокатетерная техника. Необходимо отметить, что использования микрокатетера всегда требовала интраоперационная ситуация связанная с катетеризацией второго и четвертого типа правой надпочечниковой вены. Данная методика позволяла получить достаточный объем венозной крови для проведения соответствующего сравнительного анализа. (Рисунок 47)

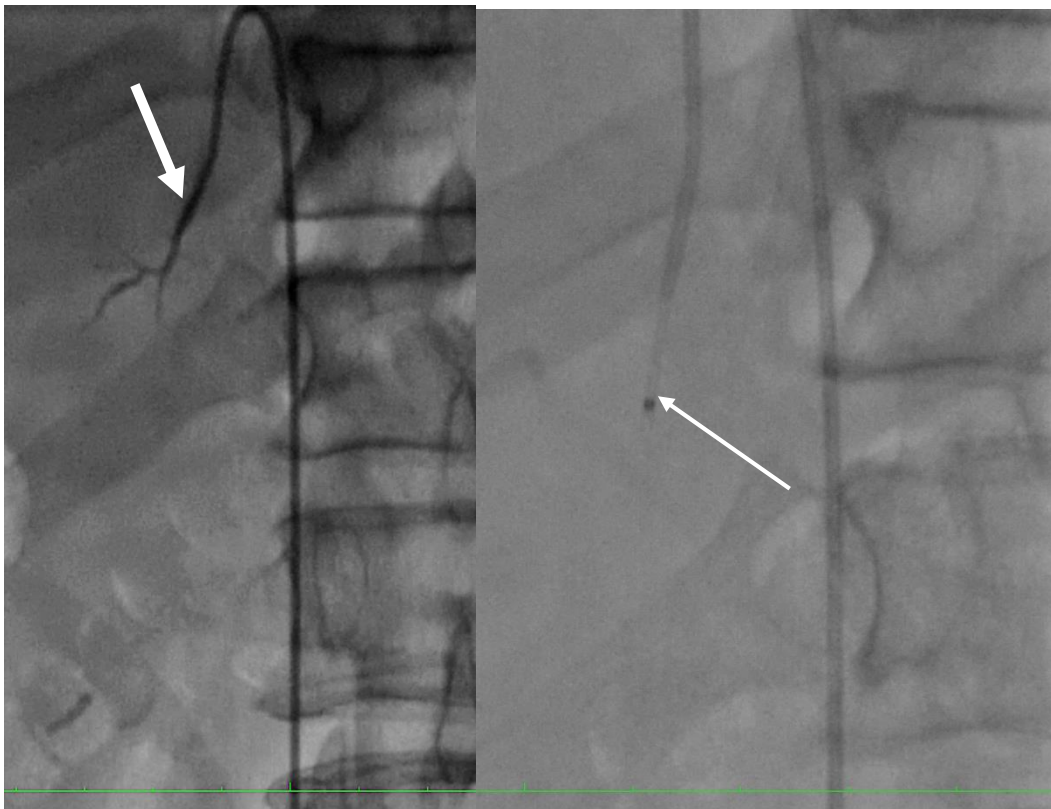


Рисунок 47. “Эффект заклинивания”(стоп контраст) – катетер 4F SIM 1, находится в стволе центральной вены правого надпочечника (указывает жирная стрелка). Через просвет катетера, в дистальную часть правой надпочечниковой вены

проведен микрокатетер, для получения свободного пассажа венозной крови. (указывает тонкая стрелка)

5.3. Ангиографическая картина и принципы селективной катетеризации центральной вены левого надпочечника.

Ретроспективный анализ интраоперационных флебографий показал, что во всех случаях ангиоархитектоника левой надпочечниковой вены была одинакова и соответствовала стандартному анатомическому описанию. Таким образом, в 100% случаях мы визуализировали впадение центральной вены левого надпочечника в верхний край левой почечной вены. Также, крайне важно подчеркнуть образование конfluence между центральной надпочечниковой и нижней диафрагмальной веной, вместе с которой, они формировали различный по протяженности общий ствол, который впадал непосредственно в левую почечную вену (Рисунок 48).



Рисунок 48. Впадение центральной вены левого надпочечника в верхний край левой почечной вены (толстая стрелка); нижняя диафрагмальная вена (тонкая черная стрелка) образует конfluence с левой надпочечниковой веной (тонкая белая стрелка) .

Исходя из задач исследования, ССВЗК из левой надпочечниковой вены осуществлялся по двум методикам: стандартной, согласно международному консенсусу по ПГА – катетеризация осуществлялась на уровне конfluence с нижней диафрагмальной вены и модифицированной, согласно протоколу которой выполнялась суперселективная установка катетера непосредственно в левой надпочечниковой вене, за конfluenceм.

Установка катетера по стандартной методике осуществлялась с помощью SIM2 катетера, кончик которого устанавливался под прямым углом в проекции впадения левой надпочечниковой вены в левую почечную вену. При этом во время непосредственной катетеризации этой зоны, за счет своих реверсивных свойств катетер беспрепятственно продвигался до уровня конfluenceа.

Суперселективная катетеризация левой надпочечниковой вены несколько отличалась вышеописанной методики. Важным аспектом суперселективной катетеризации была необходимость выполнить проведение катетера через левую почечную вену, непосредственно вверх, практически под 90 градусным углом впадения центральной вены левого надпочечника.

Для осуществления этой задачи нами были использованы не только описанные выше инструменты (реверсивные катетеры), но и специальные гидрофильные проводники и гидрофильные мягкие 4F катетеры, позволяющие осуществлять доставку шахты катетера непосредственно в ствол центральной вены левого надпочечника. Важно подчеркнуть что, как и в ситуации с катетеризацией правой надпочечниковой вены, основополагающим принципом установки катетера слева также была стабильность суперселективного позиционирования и устойчивость от возможной дислокации, вследствие выраженных извитостей катетера. (Рисунок 49)



Рисунок 49. Центральная вена левого надпочечника – селективная катетеризация (белая стрелка). Визуализируется контрастирование двух новообразований (две черные стрелки).

Таким образом, выше перечисленные способы катетеризации центральных надпочечниковых вен слева позволяли получить достаточное количество венозной крови для исследования.

Также необходимо отметить, что ни в одном случае сравнительного селективного венозного забора крови из левой надпочечниковой вены не потребовалось использования микрокатетерной техники.

5.4. Сравнительный анализ результативности использования стандартной и модифицированной методики сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен.

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 46 больных, численность 2 группы составила 48 человек.

Пациентам первой группы ССВЗК выполнялся по стандартным принципам, описанным выше, при этом важно подчеркнуть, что забор крови выполнялся однократно, соответственно катетеризированной вене. Пациентам второй группы ССВЗК выполнялся с учетом многократного забора венозной крови из катетеризированных участков центральной вены правого и левого надпочечника. Следует еще раз подчеркнуть, что забор крови из левой надпочечниковой вены проводился на уровне конfluence в случаях ССВЗК в первой группе, и селективной катетеризации непосредственно ствола вены левого надпочечника у пациентов второй группы.

Сравнительный селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен считался успешным и результативным при наличии концентрационного градиента по кортизолу – центр/периферия 3/1.

Ретроспективный анализ данных ССВЗК обеих групп показал следующие результаты.

У пациентов первой группы, со стандартной методикой СВВЗК регистрация положительного градиента по кортизолу (3/1) составила 18% (8 пациентов) и 15% (7 больных) случаев соответственно по правой и левой надпочечниковой вене. Таким образом показатели результативности ССВЗК у пациентов первой группы составили только 15%, поскольку двусторонняя регистрация градиента кортизола была отмечена только у 7 пациентов.

Во второй группе, где ССВЗК выполнялся по принципу многократного забора венозных проб справа и слева, показатели результативности были значительно

выше. При этом в 100% случаев (48 больных) был результативен общий анализ проб из центральной левой надпочечниковой вены, и в 88% случаев (42 пациента) был положителен забор крови из центральной вены правого надпочечника. (Таблица 24)

Таблица 24

Группы сравнения	Регистрация положительного градиента по кортизолу Правая надпочечниковая вена (N/%)	Регистрация положительного градиента по кортизолу Левая надпочечниковая вена (N/%)	Общая результативность сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен (N/%)
1 группа	8/18%	7/15%	7/15%
2 группа	42/88%	48/100%	42/88%

Таблица 29. Результативность ССВЗК из надпочечниковых вен в обеих группах при использовании стандартной и модифицированной методик.

Ретроспективный анализ ангиограмм нерезультативных случаев ССВЗК при стандартной катетеризации показал, что при заборе венозной крови из левого надпочечника низкая концентрация кортизола регистрировалась вследствие высокого разведения, из-за подмешивания венозной крови из нижней диафрагмальной ветви.

В ситуации с отсутствием концентрационного градиента кортизола с правой стороны в первой группе мы выявили несколько причин:

1. Несоответствие гормонального импульса надпочечника и момента взятия венозной пробы – основная причина отсутствия концентрационного градиента кортизола при условии эндогенной стимуляции.
2. . “Короткий” основной венозный ствол при первом и пятом типе правой надпочечниковой вены, как следствие – разведение крови из НПВ.
3. Небольшая транспозиция кончика катетера, приводящая к “эффекту разведения”.

Во второй группе, несмотря на достоверно высокие показатели результативных операций, доминирующим фактором неудачи были анатомические особенности строения правого надпочечника, поэтому основными причинами нерезультативных венозных проб из этой области, были трудности катетеризации “коротких ” венозных стволов центральной вены и дислокации катетера из установленной вены, также приводящие к “эффекту разведения”.

Таким образом, можно сделать вывод, что основным техническим аспектом успешно проведенного ССВЗК в отсутствие искусственной стимуляции надпочечников является – для забора крови справа: многоточечное и многократное взятие венозных проб, а также исключение “эффекта разведения ”, главным же условием успешного результата венозного забора из левого надпочечника – селективная катетеризация вены левого надпочечника.

5.5. Основные технические аспекты селективной катетеризации, улучшающие результативность, при сравнительном селективном венозном заборе крови из центральных надпочечниковых вен с учетом отсутствия искусственной стимуляции.

Учитывая общую особенность условия выполнения ССВЗК в обеих группах, а именно отсутствие искусственной стимуляции надпочечников и проведение этой эндоваскулярной операции в условиях естественного ритма надпочечниковой активности, анализ результативности ССВЗК показывает ряд

важных технических аспектов селективного венозного забора крови, обеспечивающих высокую результативность вмешательства.

Во первых, это использование принципа, многоточечного и многократного взятия венозных проб из разных точек правой и левой надпочечниковой вены (таблица 25).

Вена	Альдостерон пмоль/л	Кортизол нмоль/л	Альдостерон / кортизол	Коэффициент селективности	Коэффициент латерализации
ПНВ					
1 точка	86100	3387			
2 точка	145000	1978			
3 точка	278500	5177	53,8	10,4	
ЛНВ					
1 точка	1140	1270			
2 точка	2080	1562	1,33	3,14	
3 точка	1020	1104			
НПВ	968	498	-	-	
					40,45 (с учетом К разведения = 3,31)

Заключение: Коэффициент селективности слева – 3,14, справа – 10,4 (более 3,0). Латерализующий градиент справа = 40,45 (более 2,0) свидетельствует об односторонней гиперпродукции альдостерона;

Таблица 25. Пример оценки лабораторных показателей после венозного забора крови из надпочечниковых вен, в варианте применения модифицированной методики ССВЗК.

Во вторых, во всех случаях катетеризации надпочечниковых вен необходимо максимально возможное правильное позиционирование катетера внутри венозного ствола, с условиями его стабильного положения и устойчивости к дислокации, а также отсутствием заклинивания внутреннего венозного просвета.

В третьих, это абсолютная необходимость селективной катетеризации левой надпочечниковой вены, с условием позиционирования его кончика за зоной конfluence с нижней диафрагмальной веной, для исключения подмешивания периферической крови и возникновения “эффекта разведения”. (Рисунок 50)

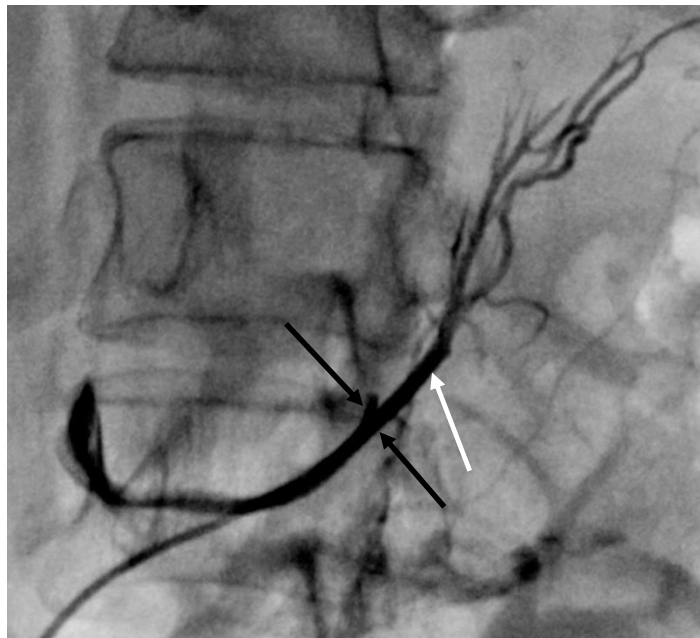


Рисунок 50. Суперселективная катетеризация центральной вены левого надпочечника – (белая стрелка). Катетер установлен за зоной конfluence с нижней диафрагмальной веной (две черные стрелки).

Таким образом, согласно данным анализа модифицированная методика сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен в условиях эндогенной стимуляции суточного ритма секреции АКТГ показала высокую результативность лабораторных показателей взятых

венозных проб, а также эффективность и безопасность непосредственно этой диагностической эндоваскулярной технологии.

5.6 Роль сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен в алгоритме топической диагностики первичного гиперальдостеронизма.

Клинический случай

Пациентка С., 38 лет, предъявляет жалобами на повышение АД максимально до 200/120 мм рт ст, головные боли, мышечную слабость в ногах.

Из анамнеза известно, что в течение последних 8 лет отмечает повышение АД максимально до 200/120 мм рт ст на фоне регулярного приема 2-3 гипотензивных препаратов (иАПФ, β -блокатор, блокатор Ca^{++} каналов). В 2009 г. при случайном обследовании была выявлена гипокалиемия 2,6 ммоль/л, диуретические препараты пациентка не принимала. Тогда же по данным КТ забрюшинного пространства в правом надпочечнике было обнаружено овоидной формы образование, с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, с плотностью до контрастирования 16 НУ, размером 1,57x1,8x2,15 см. Указанное образование умеренно накапливало контрастное вещество в артериальной (64 НУ) и венозной (66 НУ) фазах. Через 11 минут плотность указанного образования соответствовала 22 НУ. В латеральной ножке левого надпочечника также был обнаружен узел, с плотностью до контрастирования 21НУ, размером 7x8,5 мм. Указанное образование умеренно накапливало контрастное вещество в артериальной (76 НУ) и венозной (68 НУ) фазах. Через 11 минут плотность указанного образования соответствовала 30 НУ.

Пациентка была госпитализирована в ФГУ ЭНЦ в январе 2010 г. для исключения гормональной активности данного образования и уточнения дальнейшей тактики ведения. Все условия подготовительного этапа были соблюдены.

При поступлении объективно: рост – 172 см, вес – 75 кг, ИМТ – 25,3 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. АД – 160/100 мм рт.ст. Пульс – 78 уд. в мин. Отеков и пастозности нет. По данным биохимического анализа крови – калий 3,4 ммоль/л, натрий – 134,1 ммоль/л, креатинин 61 мкмоль/л.

Все функциональные нагрузочные тесты были проведены в соответствии с методиками, описанными выше.

Таким образом, на основании повышенного АРС при соблюдении всех особенностей подготовительного этапа, постинфузионного уровня альдостерона 32,7 нг/дл (при N до 10 нг/дл) подтверждена автономная продукция альдостерона.

С учетом молодого возраста, длительно существующей АГ, плохо поддающейся медикаментозной терапии, лабораторно подтвержденного диагноза, а также наличия двусторонних изменений в надпочечниках пациентке был выполнен ССВЗК (Таблица 26).

Таблица 26

Результаты ССВЗК

Вена	Альдостерон	Кортизол	Альдосте рон/Корт изол	Градиент селективно сти	Градиент латерализации
ПНВ	22336	5380	4,2	33,2	4,04
ЛНВ	4043	3870	1,04	23,9	
НПВ	2112	162	13		

По данным ССВЗК была выявлена унилатеральная форма заболевания. Установленный градиент латерализации справа 4,04 свидетельствовал о правосторонней альдостероме. Пациентке была выполнена правосторонняя адреналэктомия. В послеоперационном периоде отмечалась нормализация АД на фоне отмены всех гипотензивных препаратов, восстановление уровня калия и АРС.

Клинический пример демонстрирует необходимость применения ССВЗК, как единственного метода дифференциальной диагностики различных нозологических форм ПГА для выбора оптимального метода лечения и улучшения качества жизни

пациента. Принимая во внимание только данные КТ о наличии двусторонних изменений в надпочечниках данной пациентке был бы поставлен диагноз ИГА и назначена медикаментозная терапия с обязательным включением Верошпирона, обладающего дозозависимыми побочными эффектами особенно у женщин репродуктивного возраста.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. Комплексная оценка морфологических проявлений поражения магистральных артерий нижних конечностей и результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и критической ишемии нижних конечностей.

КИНК является маркером сердечно-сосудистых заболеваний, при этом нейроишемическая форма СДС ассоциирована с крайне высоким риском летальности. Сопоставимый уровень смертности встречается лишь у больных раком легких [47]. СД и КИНК связаны с 10-кратным увеличением риска высокой ампутации нижней конечности. 47% больных умирают через 2 года после ампутации, остальным 57% больным необходимо обязательное протезирование нижней конечности. В проспективном когортном сравнительном исследовании Faglia и соавт. Было показано, что достоверно более высокий показатель смертности регистрировался у пациентов с СД и КИНК, получавших консервативную терапию. В то же время в аналогичных клинических ситуациях после реваскуляризации риск смертности возрастал всего лишь в 1,7 раза. Диффузный характер поражений магистральных артерий нижних конечностей определяет эндоваскулярное восстановление артериального кровотока у больных СД – методом выбора, поскольку стандартные сосудистые принципы реваскуляризации связаны с риском тяжелых сопутствующих осложнений. Восстановление кровотока при КИНК с тандемными и дистальными как стенозами, так и окклюзиями стало возможным в последние годы. Предпочтительным считается

вмешательство, при котором выполняется реканализация артерий голени, обеспечивающих непосредственный прямой кровоток в ткани стопы. Несмотря на неоспоримое преимущество эндоваскулярных технологий в лечении КИНК, в настоящее время сохраняется некоторый скептицизм относительно возможности и результатов эндоваскулярного лечения артерий голени, особенно у больных СД. Так, например, неудачные попытки реканализации во время эндоваскулярного вмешательства в некоторых случаях могут усугублять ишемию конечности из-за ухудшения дистального кровотока, вследствие снижения коллатерального компенсированного ранее кровотока. Таким образом, технический успех реваскуляризации в случае протяженных артериальных поражений при КИНК и СД во многом зависит от опыта хирурга-оператора, что требует постоянного совершенствования соответствующих навыков. В настоящее время показания и противопоказания к проведению рентгенэндоваскулярной операции на артериях голени строятся в зависимости от степени и протяженности поражений. Согласно рекомендациям трансатлантического консенсуса (TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)), основанных на ретроспективном анализе результатов эндоваскулярного лечения аорты и артерий нижних конечностей, в зависимости от типа поражения и рекомендуемого вмешательства (эндоваскулярное или реконструктивное), выделены четыре группы поражений артерий нижних конечностей: TASC A, TASC B, TASC C, TASC D. Морфологические поражения типа А и В представлены поражениями, результаты эндоваскулярного лечения которых принято считать оптимальными, в связи с чем эндоваскулярные вмешательства в этих группах предпочтительнее, тогда как для остальных поражений типа С и D в этой зоне показано хирургическое вмешательство. Однако, в имеющейся классификации каждое артериальное поражение конкретного артериального сегмента анализируется отдельно без какой-либо попытки количественной оценки общей тяжести поражений. Морфологические критерии классификации объективно не учитывают анатомические особенности многоуровневых поражений, типичных для пациентов с КИНК. Таким образом, недостаточная

характеристика тяжести заболевания периферических артерий заключается в отсутствии комплексной оценки поражений дистального русла, включая артерии голени. К тому же, до сих пор не разработана отдельная классификация для берцово-стопного сегмента. Рекомендуемый TASC принцип реваскуляризации при поражениях C и D основывается на устаревших результатах стандартных открытых сосудистых реконструкций, исключая данные связанные с прогрессивным развитием эндоваскулярных технологий в лечении КИНК. В последние время широкое распространение получила морфологическая классификация Graziani L., основанная на анализе артериальной проходимости у пациентов с СД и КИНК. В исследовании Graziani L. и соавт. [23] был определен характер и распределение окклюдующих поражений у 417 пациентов с СД и трофическими нарушениями мягких тканей стопы. Так, из 2893 поражений (55% окклюзий), только в 1% случаев были выявлены гемодинамически значимые стенозы подвздошных артерий и в 74% случаев имелись изменения артериальной проходимости ниже коленного сустава. Окклюзии представляли 66% всех поражений артерий голени. В половине случаев их длина была более 10 см. Тотальные окклюзии обеих тибиальных и малоберцовой артерий наблюдались у 28% пациентов. Согласно новой классификации, многоуровневые поражения, были представлены 4 и 6 классами, а именно окклюзиями 2 или 3 артерий голени соответственно, а также множественными стенозами тибіоперонеального ствола и бедренно-подколенного сегмента в 63% всех случаев. Таким образом, полученные данные о многоуровневых и изолированных поражениях с преобладанием диффузных, протяженных окклюзий артерий голени согласуются с общим мнением о характере поражений сосудистого русла у больных СД. Кроме того, данная классификация может быть полезной в определении тяжести поражения артерий нижних конечностей и способствовать выбору тактики интервенционного вмешательства при купировании КИНК. На выбор метода восстановления кровотока у больных с КИНК влияет также оценка соотношения риска конкретного вмешательства, степени и продолжительности ожидаемого улучшения. В

международном мультицентровом рандомизированном исследовании BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg) было показано, что успех реваскуляризации определяется не только распространенностью поражений артериального русла и степенью КИНК, но и соответствующей степенью выраженности сопутствующих заболеваний, влияющих на продолжительность жизни пациента [24]. Известно, что проявления КИНК у больных СД обычно более выражены чем в ситуациях с нормальным углеводным обменом. Данный феномен у больных СД и КИНК может объясняться развитием некомпенсированного коллатерального кровотока в стопе вследствие подавленного ангиогенеза и процесса новообразования коллатеральных сосудов в ответ на ишемию [21]. В то же время, эти же механизмы дефицита коллатерального кровообращения, предположительно, лежат в основе менее долгосрочного клинического успеха реваскуляризации у больных СД в сравнении с лицами без СД [33, 34]. Также было отмечено, что изолированная окклюзия хотя бы одной артерии голени у пациентов с СД в условиях недостаточного коллатерального кровотока может приводить к локальной ишемии соответствующего ангиосомы и развитию трофических изменений мягких тканей стопы [47,133,134]. Разрешение ишемии конечности у таких больных, как правило, возможно, только при условии прямой реваскуляризации к стопе по ПББА или ЗББА. Крайне важно понимания временного фактора, поскольку клинические исходы эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с СД и КИНК во многом зависят от ее своевременности. Проведение повторных интервенционных вмешательств, в связи с низкой первичной проходимостью и рецидивом КИНК, является обязательным условием сохранения конечности у пациентов с СД [154]. Кроме того, частое динамическое наблюдение пациентов после эндоваскулярного лечения должны быть обязательным условием, особенно в случае неблагоприятных исходов реваскуляризации и гемодинамически значимых осложнений ангиосомных артерий, выявленных в раннем периоде наблюдения [155].

Согласно данным наиболее крупных проспективных исследований, распространенность клинически значимых осложнений эндоваскулярного лечения артерий голени у пациентов с КИНК, требующих хирургического вмешательства, составляет 3,4%. Эпизоды рецидивов КИНК после успешной эндоваскулярной реваскуляризации встречаются существенно реже при изолированных поражениях артерий голени (3%) [172], чем при многоуровневых поражениях (11,3%) [173]. Несмотря на совершенствование эндоваскулярных технологий, реканализация артерий голени у больных СД с тяжелыми морфологическими изменениями периферического русла до сих пор представляет сложную техническую задачу для ангиохирургов, а отдаленные результаты восстановления артериальной проходимости существенно хуже в сравнении с пациентами без нарушения углеводного обмена [180]. Прямая реваскуляризация с восстановлением кровотока в пораженном ангиосоме считается более эффективной, чем непрямая ангиопластика. Однако в реальной клинической практике, особенно у больных СД с протяженными кальцинированными окклюзиями, реканализация таких поражений бывает технически выполнима. Непрямая реваскуляризация через коллатерали на стопе, в ряде случаев (относительно сохранное дистальное русло стопы) может сопровождаться клиническим успехом и заживлением раневого дефекта.

В нашей работе был проведен анализ результатов 156 реваскуляризирующих эндоваскулярных операций, выполненных 156 пациентам, страдающих СД 1 и 2 типа и критической ишемией нижних конечностей. Следует обратить внимание на сравнительно большое количество пациентов с СД 1 типа. Также необходимо отметить на возрастную разницу между показателями среднеговозраста между пациентами СД 1 и 2 типа 38,7 и 68,7 лет соответственно. Было отмечено, что длительность СД была значительно выше в группе СД 1 типа и составила 30,2 года относительно пациентов с СД 2 типа, где длительность заболевания составила 16,2 года. Как уже было описано ранее в нашем исследовании для определения тяжести поражения магистральных артерий нижних

конечностей мы использовали классификацию L. Graziani. Реваскуляризации магистральных артерий нижних конечностей выполняли по принципу “straight line”, с восстановлением артериального кровотока до стопы, включая дистальные стопные сегменты артерий голени. При оценке морфологического характера поражения артерий нижних конечностей было установлено значительное преобладание поражений магистральных артерий более тяжелых классов, а также частая регистрация длинных окклюзий не только поверхностной бедренной артерии, но и артерий берцово-стопного сегмента. В частности, в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа преобладали 5 и 7 класс поражения артерий (преимущественно дистальные сегменты артериального русла), что составило 55 %, при этом в группе с сахарным диабетом 2 типа поражение этих классов составило только 20%.

Сравнительный анализ поражений бедренно-подколенного артериального сегмента показал доминирование стенотических над окклюзионными в обеих группах, однако при этом количество окклюзий было достоверно выше в группе с КИНК и СД 2 типа и составило 18% и 34% соответственно. Также следует отметить, при СД 2 типа количество длинных окклюзий поверхностной бедренной и подколенной артерии было достоверно выше чем при СД 1 типа и составляло 47% и 14,2% соответственно.

Поражения берцово-стопного артериального сегмента было зарегистрировано абсолютно у всех пациентов с СД 1 типа. Отмечалось значительное преобладание окклюдующих поражений над стенозирующими. Окклюзии передней (ПБА), задней большеберцовой (ЗБА) и МБА были выявлены в 71,9%, 78,8% и 55,5% случаях соответственно. При этом характерно, что все окклюзии берцовых артерий имели протяженность более 10 см. Поражение берцового сегмента при СД 2 типа отличалось регистрацией значительно большего количества стенозов, При этом было отмечено доминирование количества окклюзий до 10 см в сравнении с показателями в группе СД 1 типа. При сравнительном анализе количества окклюзий ЗБА, МБА и ПБА от 5 до 10 см при

СД 2 типа, отмечалась значительно высокие показатели относительно аналогичных параметров у пациентов с СД 1 типа. Однако, противоположенная ситуация оказалась при анализе показателей длинных окклюзий ЗБА, МБА и ПБА. Регистрация этих поражений была достоверно ниже аналогичных параметров в группе с сахарным диабетом 1 типа, что вероятнее всего связано с его длительностью.

Реваскуляризации выполнялись трансфеморальным антеградным доступом. При этом использовали как интралюминальную, так и субинтимальную технику реканализации. В нашем исследовании преобладала техника субинтимальной реканализации в берцовом сегменте в обеих группах 66,6% и 71,5% соответственно. Однако при этом в бедренно-подколенном сегменте наблюдалось достоверно большое количество субинтимальных прохождений в группе СД 2 типа.

Оценка вариантов реваскуляризации магистральных артерий нижних конечностей показала, что у пациентов в группе с сахарным диабетом 1 типа было проведено достоверно больше баллонных ангиопластик артерий голени и артерий стопы, чем у пациентов в группе с СД 2 типа, что составило 76,3 % и 52,2% вмешательств, соответственно. При реваскуляризации на бедренно-подколенном сегменте, наоборот, стентирование доминировало во второй группе и составило 47,8% против 23,7%, что еще раз подчеркивает тяжесть поражения у пациентов с СД 1 типа именно в дистальных артериальных сегментах - артерий ниже колена.

Результат первичной проходимости после эндоваскулярных интервенций оценивался в бедренно-подколенном сегменте и артериях ниже коленного сустава сосудистого русла нижних конечностей у пациентов с СД 1 и 2 типа. Большинство случаев снижения показателей первичной проходимости бедренно-подколенного сегмента произошло в течение 12 месяцев после реваскуляризации. В тоже время, re-coil артерий голени после эндоваскулярного лечения был выявлен уже в первые

6 месяцев наблюдения. Первичная артериальная проходимость в ближайшем периоде наблюдения (12 месяцев) составила 43% и 59% для бедренно-подколенного сегмента в первой и второй группе, при этом при сравнении показателей в берцовом сегменте была выявлена значительная разница – 10% и 31% соответственно, что вероятнее всего обусловлено небольшим диаметром артерий и тяжелыми окклюзионными поражениями. Что касается первичной проходимости в отдаленном периоде на сроках 2 и 3 года наблюдения, то средние показатели обеих групп в бедренно-подколенном сегменте составили 56% и 52% соответственно, а на уровне берцово-стопного сегмента 26% и 25% соответственно.

6.2. Комплексный подход к стандартизации метода селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов при диагностике болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопического синдрома

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента по-прежнему остается наиболее надежным тестом для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Повышение диагностических возможностей этой инвазивной процедуры остается приоритетным направлением исследований. Тем не менее, за счет технических сложностей данной процедуры, высокой стоимости и потенциальной возможности осложнений инвазивного вмешательства этот метод остается ограниченным существующими показаниями, определяя необходимость его выполнения у 20-30% пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Однако при отсутствии ремиссии заболевания после нейрохирургического вмешательства или рецидивирующего течения заболевания проведение этого эндоваскулярного вмешательства должно быть рекомендовано для уточнения диагноза. Важно учитывать, что селективный забор крови из НКС может быть информативен только при наличии лабораторно подтвержденного АКТГ-зависимого эндогенного

гиперкортицизма на момент проведения процедуры забора. Ремиссия гиперкортицизма, в том числе медикаментозная, делает результаты селективного забора крови из НКС неинформативными.

В нашем исследовании был проведен анализ суперселективных сравнительных венозных заборов крови из нижних каменистых и кавернозных синусов, выполненным 313 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.

Учитывая тяжесть течения заболевания у этой категории больных, мы применили новую методику методика ССВЗК, при которой использовался односторонний трансфеморальный венозный доступ.

Из особенностей техники ССВЗК, следует отметить трудность катетеризации правой внутренней яремной вены для проведения катетера в 45 % (140 пациентов) случаев, из-за относительно выраженной извитости правой плечеголовной вены. Однако, использование катетеров специальной формы (SIM I, SIM II, SIM III), практически всегда позволяло успешно провести проводник в внутреннюю яремную вену справа. В нашей работе при оценке типов НКС использовались их флебографические типы по Chiu. В большинстве случаев нами был выявлен первый тип НКС головного мозга, его визуализация регистрировалась в 49% случаев, у 153 пациентов. Второй и третий тип НКС головного мозга, встречались достоверно реже; их частота встречаемости составила 29% и 19% соответственно (91 и 59 больных). Реже всего визуализировался 4 тип НКС, - у 9 больных, что в нашем исследовании составило 3% от общего количества пациентов. Следует подчеркнуть, ожидаемую 100% результативность катетеризации суперселективного забора крови из НКС при катетеризации 1 и 2 типа НКС головного мозга, с регистрацией градиентов концентрации АКТГ и пролактина. Результативность при стандартной катетеризации 3 типа НКС составила 74%, при этом, исходя из особенностей анатомического строения этого типа (отток крови осуществляется через сеть мелких вен), венозная кровь забиралась в максимально возможной позиции кончика катетера в этих венах, при этом основным критерием взятия крови было отсутствие эффекта “заклинивания”.

Что касается успеха при заборе крови в случае 4 типа НКС, то этот показатель был отрицательным у всех пациентов - ни у одного из девяти пациентов с 4 типом не было получено концентрационного градиента по пролактину, таким образом результативность при 4 типе составила 0%, являясь, по сути, забором крови из внутренней яремной вены; однако, у 5 пациентов с 4 типом НКС был зарегистрирован положительный градиент АКТГ. Помимо стандартной катетеризации ССВЗК из НКС, у 45 пациентов с выявленным 1, 2 и 3 типом нижних кавернозных синусов (по 15 пациентов каждого типа) нами были выполнены катетеризации кавернозных синусов головного мозга (КСГМ).

Катетеризация КСГМ при 1 и 2 типе НКС в 90% случаев (по 13 пациентов с НКС 1 и 2 типа соответственно) осуществлялась стандартным периферическим диагностическим многоцелевым катетером, диаметром 4F с использованием мягкого гидрофильного проводника, в 10% случаев в обеих группах, для катетеризации КСГМ использовалась микрокатетерная техника. При катетеризации КСГМ 3 типа НКС, в у трех пациентов, с большими техническими сложностями, удавалось установить 4F катетеры в дистальных сегментах КСГМ, однако, с целью безопасного и эффективного проведения ССВЗК у остальных двенадцати больных селективный забор крови осуществлялся с использованием микрокатетерной катетеризации кавернозных синусов. Важно подчеркнуть, что в случаях катетеризации КСГМ при 1 и 2 типе НКС, при использовании стандартной и микрокатетерной техникой катетеризации, был получен 100% положительный результат. В случае же катетеризации КСГМ при 3 типе НКС, только в случаях с микрокатетеризацией КСГМ концентрация пролактина был получен однозначный градиент пролактина, позволивший далее интерпретировать результат ССВЗК. Среднее время катетеризации кавернозных синусов в случаях 1 и 2 типа НКС, было практически одинаковым как при стандартной технике, так и при микрокатетеризации. Важно отметить тот факт, что при сравнении времени катетеризации КСГМ при 3 типе НКС, показатели стандартной методики требовали значительно большего времени. Необходимо отметить высокую

результативность при использовании микрокатетерной техники сравнительного селективного венозного забора из КСГМ в случаях 3 типа НКС. Во время выполнения катетеризации КСГМ нами не было зарегистрировано каких-либо нежелательных побочных интраоперационных осложнений, потребовавших дополнительных нейрохирургических пособий, что, однозначно, свидетельствует о высокой эффективности и безопасности сравнительного суперселективного венозного забора крови из кавернозных синусов головного мозга даже в самых сложных ангиографических ситуациях.

Учитывая, что подавляющее количество пациентов с БИК, имели избыточную массу тела, выполнение двустороннего венозного доступа сопровождалось рядом технических неудобств - сложность пункции общей бедренной вены из-за выраженной гипертрофии подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки и формирования так называемого “жирового фартука, условны “стертые” анатомические и тактильные ориентиры для пункции общей бедренной вены, особенно с левой стороны.

Как следствие, неудобство пункции левой бедренной вены для оператора всегда удлинняло как общее время операции, так и общую экспозицию активной рентгеноскопии. В нашем исследовании для обеспечения максимальной безопасности был использован общебедренный венозный доступ только с правой стороны. Технически он был намного удобнее, вследствие удобного расположения к оператору, и позволял быстро и контролируемо пунктировать бедренную вену. Важным техническим аспектом, являлся тот факт, что после установки интродьюсера, вторая венозная пункция выполнялась под контролем рентгеноскопии с той же стороны, при этом рентгенопозитивность установленного ранее инструмента позволяла использовать его как ориентир, для безопасной и контролируемой повторной пункции бедренной вены. Следует отметить минимальное количество времени активной рентгеноскопии во время пункции, в среднем оно не превышало 5 секунд. Ретроспективный анализ обеих методик

показал уменьшение среднего времени операции с 60 ± 8 до 35 ± 9 минут соответственно, что однозначно показывало преимущество одностороннего доступа. Активное время рентгеноскопии, доза полученного облучения, также были меньше при одностороннем венозном трансфеморальном доступе.

Среднее время формирования венозного доступа были достоверно ниже при одностороннем варианте и составили соответственно 8 ± 3 минуты против 13 ± 4 при двустороннем.

Таким образом, использование одностороннего трансфеморального доступа при проведении сравнительного суперселективного забора крови из нижних каменистых синусов продемонстрировал высокую безопасность и эффективность, относительно стандартной методики. Обобщая выше сказанное, можно заключить, что сравнительный селективный забор крови из нижних каменистых синусов головного мозга, является эффективным и безопасным методом, а также наиболее точным инструментом в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

6.3. Комплексный подход к стандартизации интервенционного метода при диагностике первичного гиперальдостеронизма.

Несмотря на активное развитие диагностических возможностей в дифференции диагноза первичного гиперальдостеронизма сравнительный селективный забор крови из центральных надпочечниковых вен, на сегодняшний день, по-прежнему остается единственным точным тестом для топической диагностики первичного гиперальдостеронизма. Точные диагностические данные этой миниинвазивной эндоваскулярной интервенции остается приоритетным направлением в дифференции ПГА. Однако, технические сложности данной операции, сравнительно высокая трудозатратность, наличие современного оборудования и специальных инструментов, позволяют утверждать, что этот метод остается трудно выполнимым в большинстве стационаров. При этом необходимо подчеркнуть, о сравнительно небольшой (процентной категории) пациентов, для

которых метод ССВЗК из центральных надпочечниковых вен остается единственным верным решением в диагностическом поиске, для определения дальнейшей тактики лечения. Следует помнить о крайней важности правильной топической диагностики ПГА, поскольку ошибки связанные с обычными рутинными исследованиями или тетстами, могут приводить к инвалидизирующим операциям, значительно снижающие качество жизни. Это становится крайне важным фактом, поскольку большинство пациентов, нуждающихся в проведении ССВЗК, имеет сравнительно молодой возраст, в среднем до 35 лет.

В нашем исследовании был проведен анализ результатов 94 селективных сравнительных венозных заборов крови из центральных надпочечниковых вен, выполненных 94 пациентам с первичным гиперальдостеронизмом. Средний возраст пациентов составил 34 года (Q25-Q75) 26-49 лет.

ССВЗК проводился как по стандартной, по методике согласно Clinical Practise Guidelinestак, так и по модифицированной методике ССВЗК с использованием “многоточечного” принципа катетеризации.

В связи с отсутствием технических возможностей искусственной стимуляции надпочечников сравнительный селективный венозный забор крови надпочечниковых вен проводился в ранние утренние часы на фоне эндогенной стимуляции АКТГ. Доступ к надпочечниковым венам осуществляли через правую бедренную вену по методике Сельдингера, антеградно устанавливался интродюсер 5F. С помощью гидрофильного диагностического проводника и специальных реверсивных катетеров последовательно осуществлялась катетеризация обеих надпочечниковых вен. Положение наконечника катетера проверялось аккуратным введением минимального количества контрастного вещества. Катетеризация начиналась с правой надпочечниковой вены. После этого катетер устанавливался в левую надпочечниковую вену. Образец крови составлял в среднем 4-5 мл. Перед забором крови из надпочечниковых вен контрастное вещество из системы полностью удалялось.

При лабораторном анализе данных на первом этапе ССВЗК оценивалась селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральной веной надпочечника и образцом крови из нижней полой вены. В соответствии с Clinical Practise Guidelines удовлетворительным коэффициентом селективности мы считали 3:1. В 1 группе ССВЗК проводился согласно принципу катетеризации Clinical Practise Guidelines, при этом катетеризация левой надпочечниковой вены выполнялась на уровне конfluence с нижней диафрагмальной веной. Во 2 группе селективная катетеризация правой и левой надпочечниковых вен осуществлялась из нескольких предполагаемых точек венозного забора крови. Помимо этого, всегда выполнялась суперселективная катетеризация левой надпочечниковой вены. После взятия венозной крови, катетеры и интродьюсеры удалялись, гемостаз места пункции осуществлялся, путем наложения стерильной давящей повязки. Согласно поставленным задачам, для оценки результативности сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен, ретроспективно, согласно анатомической классификации Даунта, был выполнен анализ 94 интраоперационных флебографий правой надпочечниковой вены. При этом были выявлены все пять, ранее описанных, типов основных вариантов анатомического строения правой надпочечниковой вены. При ретроспективной оценке интраоперационных флебографий были получены следующие результаты. Наиболее часто визуализировался первый тип центральной вены правого надпочечника, его регистрация была отмечена у 56 больных, что составило 60% случаев. В 20% и 10% (19 и 9 пациентов соответственно) случаев встречались третий и пятый анатомический тип центральной вены надпочечника, что достоверно ниже показателей 1 типа. Самые незначительные показатели распространенности центральной вен правого надпочечника в нашей работе были отмечены при визуализации четвертого и второго типов, частота их встречаемости составила 2% и 8% случаев, у 2 и 7 пациентов соответственно. При ретроспективном анализе интраоперационных флебографий нашего исследования было отмечено, что в большинстве случаев для успешной катетеризации центральной вены правого

надпочечника мы использовали реверсивную технику катетеризации. Использовали при этом преимущественно катетеры, так называемой реверсивной формы – SIM 1, SIM 2, HOOK. Одним из важных технических моментов катетеризации, позволяющим результативно выполнить забор крови, является установка катетера в позицию, при которой возможен адекватный свободный пассаж крови из катетеризируемого венозного ствола. Учитывая проведенный анализ типов правой надпочечниковой вены, были использованы различные ангиографические приемы селективной установки катетера в основной венозный ствол правого надпочечника, с учетом вышеописанного условия - возможности получить достаточного объема крови для исследования. Следует отметить что, наиболее “удобными” для катетеризации были первый, третий и пятый тип центральной вены правого надпочечника. При этом, важно подчеркнуть, что в стандартной ситуации, когда имеется сравнительно длинный ствол вены, впадающий в нижнюю полую вену под острым углом, использование катетера SIM 1, всегда позволяло получить свободный пассаж крови для венозной пробы. Также следует отметить, что положение кончика катетера всегда было устойчивым к “выпадению” из суперселективной позиции, это позволяло результативно выполнять забор крови, особенно в случаях применения методики “многоточечного” принципа взятия нескольких венозных проб. В ситуации ССВЗК при катетеризации второго и четвертого типа, первоначальное использование катетера SIM1, вследствие относительно короткого основного венозного ствола, впадающего в нижнюю полую вену, вызывало “заклинивание” центральной вены, с отсутствием соответствующего венозного оттока и как следс-вие этого невозможность получить адекватный объем венозной крови. Помимо этого позиционирование катетера при этой форме кривизны, было крайне нестабильным и часто приводило к дислокации в нижнюю полую вену. Поэтому в ситуации короткого венозного ствола центральной вены правого надпочечника, “катетером выбора” был HOOK. Данный тип кривизны этого инструмента позволял достичь стабильности положения кончика катетера в стволе вены и сохранить адекватный

отток венозной крови для взятия пробы. Несмотря на используемые технические приемы при различных анатомических вариантах правой надпочечниковой вены, в 10% случаев (9 пациентов) использование стандартных ангиохирургических принципов катетеризации не позволяло выполнить ССВЗК, как правило, вследствие “заклинивания” основного венозного ствола. В этой тяжелой ангиохирургической ситуации при проведении ССВЗК отлично себя зарекомендовала микрокатетерная техника. Данная методика позволяла получить достаточный объем венозной крови для проведения соответствующего сравнительного анализа. Ретроспективный анализ интраоперационных флебографий показал, во всех случаях ангиоархитектоника левой надпочечниковой вены была одинакова и соответствовала стандартному анатомическому описанию. Таким образом, в 100% случаях мы визуализировали впадение центральной вены левого надпочечника в верхний край левой почечной вены. Также, крайне важно подчеркнуть образование конfluence между центральной надпочечниковой и нижней диафрагмальной веной, вместе с которой, они формировали различный по протяженности общий ствол, который впадал непосредственно в левую почечную вену.

Суперселективная катетеризация левой надпочечниковой вены несколько отличалась вышеописанной методики. Важным аспектом суперселективной катетеризации была необходимость выполнить проведение катетера через левую почечную вену, непосредственно вверх, практически под 90 градусным углом впадения центральной вены левого надпочечника.

Важно подчеркнуть, что как и в ситуации с катетеризацией правой надпочечниковой вены, основополагающим принципом установки катетера слева, также была стабильность суперселективного позиционирования и устойчивость от возможной дислокации, вследствие выраженных извитостей катетера. Таким образом, выше перечисленные способы катетеризации центральных надпочечниковых вен слева позволяли получить достаточное количество венозной крови для исследования. Также необходимо отметить, что ни в одном случае

сравнительного селективного венозного забора крови из левой надпочечниковой вены не потребовалось использования микрокатетерной техники.

Модифицированная методика ССВЗК предполагала многократный забор проб венозной крови из разных участков центральной вены правого и левого надпочечника. Следует еще раз подчеркнуть, что забор крови из левой надпочечниковой вены проводился на уровне конfluence в случаях ССВЗК в первой группе, и селективной катетеризации непосредственно ствола вены левого надпочечника у пациентов второй группы. Сравнительный селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен считался успешным и результативным при наличии концентрационного градиента по кортизолу – центр/периферия 3/1. Ретроспективный анализ данных ССВЗК обеих групп показал следующие результаты. У пациентов первой группы, со стандартной методикой СВВЗК регистрация положительного градиента по кортизолу (3/1) составила в 18% (8 пациентов) и в 15% (7 больных) случаев соответственно по правой и левой надпочечниковой вене. Таким образом показатели результативности ССВЗК у пациентов первой группы составили только 15%, поскольку двусторонняя регистрация градиента кортизола была отмечена только у 7 пациентов. Во второй группе, где ССВЗК выполнялся по принципу многократного забора венозных проб справа и слева, показатели результативности были значительно выше. При этом в 100% случаев (48 больных) был результативен общий анализ проб из центральной левой надпочечниковой вены, и в 88% случаев (42 пациента) был положителен забор крови из центральной вены правого надпочечника. Ретроспективный анализ нерезультативных случаев ССВЗК при стандартной катетеризации показал, что при заборе венозной крови из левого надпочечника низкая концентрация кортизола, регистрировалась вследствие высокого разведения, из-за подмешивания венозной крови из нижней диафрагмальной вены.

В ситуации с отсутствием концентрационного градиента кортизола с правой стороны в первой группе мы выявили несколько причин:

4. Несоответствие гормонального импульса надпочечника и момента взятия венозной пробы – основная причина отсутствия концентрационного градиента кортизола при условии эндогенной стимуляции.
5. . “Короткий” основной венозный ствол при первом и пятом типе правой надпочечниковой вены, как следствие – разведение крови из НПВ.
6. Небольшая транспозиция кончика катетера, приводящая к “эффекту разведения”.

Во второй группе, несмотря на достоверно высокие показатели результативных операций, доминирующим фактором неудачи были анатомические особенности строения правого надпочечника, поэтому основными причинами нерезультативных венозных проб из этой области, были трудности катетеризации “коротких ” венозных стволов центральной вены и дислокации катетера из установленной вены, также приводящие к “эффекту разведения”.

Таким образом, можно сделать вывод, что основным техническим аспектом успешно проведенного ССВЗК в отсутствие искусственной стимуляции надпочечников является – для забора крови справа: многоточечное и многократное взятие венозных проб, а также исключение “эффекта разведения ”, главным же условием успешного результата венозного забора из левого надпочечника – селективная катетеризация вены левого надпочечника. Учитывая общую особенность условия выполнения ССВЗК в обеих группах, а именно отсутствие искусственной стимуляции надпочечников и проведение этой эндоваскулярной операции в условиях естественного ритма надпочечниковой активности, ретроспективный анализ результативности ССВЗК наглядно показывает несколько важных технических аспектов селективного венозного забора крови, обеспечивающих высокую результативность вмешательства. Во первых, это использование принципа, многоточечного и многократного взятия венозных проб из разных точек правой и левой надпочечниковой вены. Во вторых, во всех случаях катетеризации надпочечниковых вен необходимо максимально возможное правильное

позиционирование катетера внутри венозного ствола, с условиями его стабильного положения и устойчивости к дислокации, а также отсутствием заклинивания внутреннего венозного просвета. В третьих, это абсолютная необходимость селективной катетеризации левой надпочечниковой вены, с условием позиционирования его кончика за зоной конfluence с нижней диафрагмальной вены, для исключения подмешивания периферической крови и возникновения “эффекта разведения”. Таким образом, согласно данным нашего исследования внедренная модифицированная методика сравнительного селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен в условиях эндогенной стимуляции суточного ритма секреции АКТГ показала высокую результативность лабораторных показателей взятых венозных проб, а также эффективность и безопасность непосредственно этой диагностической эндоваскулярной технологии.

ВЫВОДЫ

1. Высокая эффективность и безопасность рентгеноэндоваскулярного восстановления кровотока магистральных артерий нижних конечностей обеспечивает максимальное снижение риска высоких ампутаций нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей.

2. Анализ результатов оценки ангиографии свидетельствует о мультисегментарном характере поражения артерий нижних конечностей как при 1, так и 2 типе сахарного диабета. Вместе с тем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа отмечается большая выраженность медиакальциноза и протяженность окклюзий.

3. Первичная проходимость артериального русла магистральных сосудов нижних конечностей при критической ишемии нижних конечностей после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа на

уровне бедренно-подколенного сегмента составляет 43% и 59%, первичная проходимость артерий берцово-стопного сегмента 10% и 31% соответственно в течение 12 месячного периода наблюдения.

4. Впервые показана высокая эффективность и безопасность результатов катетеризации кавернозных синусов головного мозга при селективном венозном заборе крови для топической дифференции опухолей гипофиза, позволяющая осуществлять дифференциальный диагностический поиск эндогенного гиперкортицизма и обеспечить персонализированные подходы к лечению.

5. Впервые показана зависимость результативности сравнительного селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов от их анатомического типа. При 1 и 2 анатомическом типе нижних каменистых синусов результативность селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов составляет 100%.

6. Впервые предложенный метод селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов головного мозга с помощью одностороннего трансфеморального венозного доступа показал высокую эффективность и безопасность при сравнении с двусторонним венозным доступом.

7. Использование принципа многоточечного и многократного забора крови из надпочечниковых вен, а также условия стабильной селективной катетеризации значительно улучшают результативность сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен в отсутствие экзогенной стимуляции надпочечников.

8. Впервые примененная модифицированная методика селективного венозного забора крови из центральных надпочечниковых вен позволяет повысить результативность эндоваскулярного вмешательства с 15 до 88%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации артерий нижних конечностей при КИНК должна проводиться во всех случаях с высокой вероятностью сохранения опорной функции нижней конечности и для снижения уровня ампутации н/к.

2. Использование методики одностороннего трансфеморального венозного доступа при селективном заборе крови из нижних каменных синусов головного мозга позволяет сократить время вмешательства, дозу лучевой нагрузки, а также снизить риски возможных послеоперационных осложнений.

3. Методика сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен с использованием суперселективности катетеризации центральных вен и многоточечность взятия венозных проб, позволяет максимально повысить результативность ССВЗК и добиться наибольшей эффективности в диагностике первичного гиперальдостеронизма.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдугасанов Р.А., Аракелян В.С., Рахимов А.А., Иванов А.В., Борисова А.Р., Гаджиев Т.Г., Иванова И.Е., Абдуллаев Ю.И. Первичный гиперальдостеронизм у больных «гипертонической болезнью» // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- 2015.- Т. 16.- № 3.- С. 70-78.
2. Абдугасанов Р.А., Иванов А.В., Галустов Д.В., Абдугасанова М.Р., Себастиан С., Чамсаева У.М., Гасымов Э.Г. Первичный гиперальдостеронизм: современные методы диагностики и лечения// В книге: тезисы XII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы» - 2016- с. 47
3. Аметов, А.С. Влияние инсулинотерапии на инсулинорезистентность и риск развития ишемической болезни сердца и смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Аметов А.С., Кочергина И.И., Уланова К.А. // Терапевтический архив. - 2010.-№3.-С. 42 - 47.
4. Аметов, А.С. Современные подходы к комбинированному лечению сахарного диабета 2-го типа / А.С. Аметов, Т.Н. Солуянова //Consilium Medicum. – 2007. - № 9. – С 5—10.
5. Антоненко М.И. Гиперкортицизм без специфических клинических симптомов: этиология, клиника, диагностика. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону, 2014- с. 141.
6. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы. Диагностика, лечение и профилактика. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 304 с.
7. Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Манченко О.В., Дедов И.И. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек// Сахарный диабет.- 2013- № 4- С. 85-94.

8. Бахарев И.В., Редькин Ю.А. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика- М. -2013-188с.
9. Бегма А.Н., Бегма И.В., Демин Д.И., Поташов Д.А., Гурьева И.В., Земляниной А.Б. Оптимизация лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы - 2003 - № 9- с.35-45.
10. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2013- с. 293.
11. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я. и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. // Остеопороз и остеопатии. – 2013(1). – С. 7-13.
12. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №27(2). – С. 56-63.
13. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas E601 (“Roche”) для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением// Ж. Клиническая лабораторная диагностика- 2011- № 12- с. 7-12.
14. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. // Ожирение и Метаболизм. – 2013(1). – 29-34.
15. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Зенкова Т.С., Мельниченко, Г.А., Дедов И.И. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // Ж. Ожирение и Метаболизм- 2013- № 1- с. 29-34.

16. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. // Остеопороз и Остеопатии. – 2011- № 2. – С. 7-10.
17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – №59(4). – С. 3-10.
18. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма// Ж. Проблемы эндокринологии- 2012- № 58- с. 35-41.
19. Бирюков Д. Атеросклероз; Л.: Медгиз - Москва, 2012. - 300 с.
20. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология; СпецЛит - Москва, 2012. - 424 с.
21. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей// Сахарный диабет. -2013- № 1 (58)- С. 33-42.
22. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Аюбова Н.Л., Егорова Д.Н., Дедов И.И. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в оценке исходов эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в ранние сроки наблюдения// Диагностическая и интервенционная радиология.- 2014.- Т. 8.- № 3.- С. 15-28.
23. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом// Сахарный диабет. - 2015.- Т. 18.- № 3.- С. 57-69.

24. Валеева Ф.В., Бареева Л.Т., Васильева А.Г. Первичный гиперальдостеронизм. Альдостерома// Практическая медицина. -2012- № 8-1 (64). – с. 88-90.
25. Ветшев П.С., Подзолков В.И., Ипполитов Л.И. и др. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма// Проблемы эндокринологии - 2004- № 6- с. 18—26.
26. Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А. Первые данные по клинически скрытому синдрому Кушинга у больных сахарным диабетом 2 типа в России. // Врач-аспирант. – 2013. – 59(4.2). – С. 299-305.
27. Галстян Г.Р., Пряхина К.Ю., Бондаренко О.Н., Майоров А.Ю., Дедов И.И. Рекомендации для больных сахарным диабетом с заболеваниями сосудов нижних конечностей// Под редакцией Дедова И.И.- Москва, 2009.- 254 с.
28. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология, М: Москва, 2016.- 567 с.
29. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы – М. -2013- 188 с.
30. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н., Гурьева И.В. Диагностика и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы. Учебное пособие для системы послевузовского образования врачей. – Челябинск.- 2010- 156 с.
31. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга// Нейрохирургия. – 2014. – №2. – С. 49-53.
32. Гринстейн Б., Диана Вуд. Наглядная эндокринология:— Санкт-Петербург, ГЭОТАР-Медиа, 2009 г.- 120 с.
33. Гурьева И. В., Комелягина Е. Ю., Кузина И. В. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика. Методические рекомендации. Москва, 2000.
34. Гурьева И. В., Кузина И. В., Воронин А. В. и др. Синдром диабетической стопы. Методические рекомендации. Москва, 2000.

35. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы.: Дисс.д-ра мед. наук.- М., 2001.- 290 с.
36. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М: Медицина 2000-455 с.
37. Дедов И.И. Инновации в лечении сахарного диабета 2-го типа: применение инкретинов / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева // Терапевтический архив.- 2010.-№10.- С.5-10.
38. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт, 2011- с. 343.
39. Дедов И.И. Эндокринология: национальное руководство/ под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, - 1112 стр.
40. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом// Лечащий врач. – 2010.- № 9.- с.108.
41. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Изд. «Универсум пабблишинг», 2003. -455с.
42. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18. – №1S. – С. 1–112
43. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Есяян Р.М., Ибрагимова Л.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова – 8-й выпуск// Сахарный диабет. -2017. -Т. 20.- № 1. -С. 1-121.

44. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е., Пигарова Е.А., Манченко О.В., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Колесникова Г.С. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения// Ж. Ожирение и Метаболизм – 2012- № 2, Том 31- с. 57-61.
45. Древаль А.В., Комердус И.В., Мурзина А.В. и др. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (собственный клинический опыт)// Проблемы Эндокринологии. – 2012- № 58. – С. 29-33.
46. Древаль, А.В. Корреляция уровня HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии в пероральном тесте толерантности к глюкозе у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Древаль, Ю.А. Редькин, В.В. Богомолов // Пробл. эндокринолог. — 2007. - №53.- С.10—18.
47. Ерошкин И.А. Роль рентгеноэндоваскулярного восстановления артерий нижних конечностей в лечении синдрома диабетической стопы. И. А. Ерошкин [и др.]//Медицинская визуализация. — 2009. — № 11.- с.11-19.
48. Звартау Н.Э., Свиряев Ю.В., Коростовцева Л.С., Конради А.О. Первичный альдостеронизм и резистентная артериальная гипертензия// Артериальная гипертензия. -2012.- № 18 (6)- с. 514-521.
49. Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. М: Медицина, 2000- 156 с.
50. Камачо П., Гариба Х., Сайзмора Г. Доказательная эндокринология; ГЭОТАР-Медиа - Москва, 2009. - 640 с.
51. Камышева Е.П. Инсулинорезистентность при внутренней патологии / Е.П. Камышева // Клиническая медицина. -2007. — Т.- 85.- №6.-С.21-27.
52. Каплиева М.П. Синдром диабетической стопы // Учебно методическое пособие для студентов 6 курса медицинских вузов, врачей - интернов, клинических ординаторов, 2012 – 345 с.
53. Киршин А.А., Бендерский Ю.Д. Лекции по сосудистой хирургии.- 2012 г.- 345 с.

54. Киселева Е.Р., Нашатырева М.С., Федотова В.Н., Фадеева Т.М., Черных С.Ю., Куимов П.А., Белобородов В.А., Зими́на И.А., Горбачева М.В., Колмаков С.А., Калягин А.Н. Первичный гиперальдостеронизм в терапевтической практике // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2016.- Т. 144.- № 5.- С. 41-44.

55. Козулин М.А. Оптимизация дифференциальной диагностики и хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма: Автореф. дис. к-та мед. Наук, Иркутск, 2010 – 24 с.

56. Кононенко, И.В. Значение комплексного контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Проблемы эндокринологии. - 2010.Т.56. - №5. –С.43-51.

57. Кононенко, И.В. Сахарный диабет 1 типа у взрослых / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Лечащий врач.-2005.-№5.-С.34-41.

58. Кроненберг М. Г., Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ла. Нейроэндокринология: — Санкт-Петербург, Рид Элсивер, ГЭОТАР-Меди, 2010 г.- 472 с.

59. Куликов Л.К., Мешков Н.С., Привалов Ю.А., Собо́тович Д.В. Способы рентгенэндоваскулярных вмешательств на надпочечниках // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2004. -№ 2. - Т.163. - С. 116–118

60. Кутырина, И.М. Вклад ожирения в поражение почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.М. Кутырина, С.А. Савельева, А.А Крячкова, М.В. Шестакова // Тер. арх. -2010.- №6.- С.21-25.

61. Максимова Н.В. Синдром диабетической стопы: патогенез и принципы дифференциальной диагностики// IDOCTOR- 2014- №5- с.58-62.

62. Максудова А.Н., Бареева Л.Т., Сахибуллина Р.Ф. Первичный гиперальдостеронизм. // Практическая медицина. -2012- № 8-1 (64). – с. 103-104.

63. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С., Воронцов А.В.: Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А.: Практическое руководство для врачей, Москва, 2012 - 64 с.

64. Марова Е.И., Манченко О.В., Воронцов А.В. и др. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза// Проблемы эндокринологии. – 2008(3). – С. 21-27.
65. Мелкозёров К.В., Калашников В.Ю., Терёхин С.А., Бондаренко О.Н. Ишемическая болезнь сердца у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей// Сахарный диабет. - 2012. - № 3.- С. 39-44.
66. Мельниченко Г. А. Наглядная эндокринология; ГЭОТАР-Медиа - Москва, 2008. - 120 с.
67. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма // Consilium Medicum. - 2017.- Т. 19.- № 4.- С. 75-85.
68. Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Вагапова ГР, Волкова НИ, Григорьев АЮ, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мкртумян АМ, Трунин ЮЮ, Черebilло ВЮ. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения// Ж. Проблемы Эндокринологии- 2015- Т 61, №2- с. 55-77.
69. Митиш В.А., Ерошкин И.А., Ерошенко А.В. Гнойно-некротические поражения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы. Новые возможности комплексного хирургического лечения// Эндокринная хирургия. –2008. — № 1.- с.14-21.
70. Мкртумян А. М., Нелаева А. А. Неотложная эндокринология; ГЭОТАР-Медиа - Москва, 2010. - 128 с.
71. Надеева Р.А., Камашева Г.Р., Ягфарова Р.Р. Первичный гиперальдостеронизм в структуре артериальной гипертонии: актуальность проблемы // Вестник современной клинической медицины. - 2015.- Т. 8.- № 6.- С. 98-102.
72. Николас А. Бун, Ники Р. Колледж, Брайан Р. Уолкер, Джон Джон А. Хантер А. Хантер Эндокринология; Рид Элсивер - Москва, 2009. - 176 с.

73. Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма// Пробл. эндокринологии.- 2001- № 2- р.15–25.
74. Пигарова Е.А. Десмопрессин в диагностике и лечении центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. — 2013. — Т.10. — №. 1 — С.50-51.
75. Пигарова Е.А. Особенности лечения различными формами десмопрессина пациентки с неидиопатическим несахарным диабетом. // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.50-52.
76. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Дедов И.И. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Лечение и профилактика// Ожирение и метаболизм.- 2014. - № 2 (10).- с. 68-75.
77. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение// Артериальная гипертензия – 2004- № 10- с. 20-34.
78. Романовский Е.В. Эндокринология для всех: В. Е. Романовский — Санкт-Петербург, Феникс, 2010 г.- 224 с.
79. Светухин А.М., Земляной А.Б. Гнойно - некротические формы синдрома диабетической стопы//Consillium -2002- №10, том 4- с.22.
80. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология. Краткий курс: Учебно-методическое пособие.— Москва, СпецЛит, 2015 г.- 358 с.
81. Стрельников А.А., Обрезан А.Г., Шайдаков Е.В. Скрининг и профилактика актуальных заболеваний (руководство для врачей /А.А. Стрельников, А.Г.Обрезан, Е.В. Шайдаков) //СПб:СпецЛит. – 2012. – 45-59 с.
82. Стронгин Л.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности / Л.Г Стронгин, С.Н. Ботова, И.Г. Починка // Кардиология. - 2010.-№ 2.-С.26-29.
83. Токмакова А. Ю. Современная концепция диагностики и лечения хронических ран у больных с синдромом диабетической стопы // Сахарный диабет. –

2009- №1- С.14-17.

84. Удовиченко О.В. Диабетическая нейропатия и ее роль в развитии синдрома диабетической стопы - Учебно методическое пособие для студентов 6 курса медицинских вузов, врачей - интернов, клинических ординаторов, 2014 – 238 с.

85. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. – М.: Практическая медицина, 2010. – 272 с.

86. Харрисон Т. Внутренние болезни. Книга шестая. – М: Москва, 2005-415 с.

87. Холодова Е. А. Клиническая эндокринология; Медицинское информационное агентство - Москва, 2011. - 736 с.

88. Шевчук Ю.В, Мешков Н.С., Быкова Н.М. , Куликов Л.К. Сочетанная радиологическая диагностика очаговых и гиперпластических процессов в надпочечниках у больных с артериальной гипертензией // Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии: материалы всероссийской научно-практической конференции. – Москва.- 2001. - С.71.

89. Шестакова М. В. Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом типа 1 на разных стадиях диабетической нефропатии / М.В. Шестакова, И.Р. Ярэк-Мартынога, Н.С. Иванишина, И.И. Дедов // Терапевтический архив.- 2003.- Т75.- №6.-С. 17-21.

90. Шляхто, Е.В. Особенности лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов с коморбидной патологией: обзор / Е.В. Шляхто, Е.Н. Гринева, А.Ю. Бабенко, А.В. Дронова // Артериальная гипертензия.- 2009. - Т. 15. -№1.-С.31-41.

91. Щёголев А.А. Хроническая артериальная недостаточность. Учебно-методическое пособие. Под редакцией заведующего кафедрой хирургических болезней №2 педиатрического факультета, РНИМУ, доктора медицинских наук, профессора А.А.Щёголева. - М.; ГБОУ ВПО «РНИМУ», 2015 - 33 с.

92. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T.T. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomized controlled trial// Lancet.- 2005- № 366 (9501)- p.1925-1934.

93. Arai SR, Butzlaff A, Stotts NA, Puntillo KA. Quench the thirst: lessons from clinical thirst trials// *Biol Res Nurs.*- 2014 - 16(4)- 456-66.
94. Arima H, Oiso Y, Juul KV, Nørgaard JP. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multi-center open-label dose-titration study.// *Endocr J.* – 2013- 60(9)- p. 1085-1094.
95. Badrick E., Kirschbaum C., Kumari M. The relationship between smoking status and cortisol secretion.// *Clin Endocrinol Metab.* – 2007- 92- p. 819-824.
96. Balcioglu, S. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy S. Balcioglu, U. Arslan, S. Turkoglu et al. // *Am. J. Cardiol.*- 2007.- Vol.100 (5).- P.890-893.
97. Barr E.L. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) / E.L. Barr, P.Z. Zimmet, T.A. Welborn et al. // *Circulation.*- 2007. Vol.116.- P.151-157.
98. Bertagna X., Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery// *Clinical Endocrinology Metabolism.* -2013- 98- p.1205-1212.
99. Bhatia MS, Goyal A, Saha R, Doval N. Psychogenic Polydipsia - Management Challenges.// *Shanghai Arch Psychiatry.*-2017 -29(3)- 180-183.
100. Bonelli FS, Huston J 3rd, Carpenter PC, Erickson D, Young WF, Meyer FB. Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling// *American J. Neuroendocrinology* -2000- Vol. 21- p.690-696.
101. Cabanillas M, Guzmán C, Rodríguez P, Morales F, Beato P, Hernández R. Remission of hypercortisolism after unilateral adrenalectomy in a patient with persistent cushing's disease and macronodular adrenal hyperplasia// *Endocrinol Nutr.*- 2009 - 56(7)- p.381-383.

102. Caradu C, Battut AS, Gonthier C, Midy D, Ducasse E. Treatment of below the knee lesions: Broadening the limits of vascular surgery// *J Mal Vasc.*- 2016 - 41(6)- p.378-382.
103. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, Brue T. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome// *European J. Endocrinology*- 2007- Vol. 157- p. 271-277.
104. Chen H.T. Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes / H.T. Chen, H.D. Lin, J.G. Won et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2008. Vol.82 (2).- P. 282—290.
105. Clyton R.N. Mortality in Cushing's disease.// *Neuroendocrinology.* -2010- 92(1)- p. 71-76.
106. Colao A., Block C.D., Cazzambide M.S., et al. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. // *Pituitary.* - 2014 - 17(2)- p.180-186.
107. Colao A., Boscaro M., Ferone D., Casanueva F.F. Managing Cushing's disease: the state of the art.// *Endocrine.* - 2014 - 47(1)- p. 9-20.
108. Colao A., Petersenn S., Newell-Price J., et al. A 12-month phase 3 study of Pasireotide in Cushing's disease. // *NEJM.*- 2012- 366- p.914-924.
109. Connell J.M. Is there an epidemic of primary aldosteronism?// *J Hum Hypertens* -2002- № 16- p. 153—158.
110. Davaine JM, Quérat J, Guyomarch B, Costargent A, Chaillou P, Patra P, Gouëffic Y. Primary stenting of TASC C and D femoropopliteal lesions: results of the STELLA register at 30 months// *Ann Vasc Surg.*- 2014 - 28(7)- p.1686-1696.
111. Deinum J, Prejbisz A, Lenders JWM, van der Wilt GJ. Adrenal Vein Sampling Is the Preferred Method to Select Patients With Primary Aldosteronism for Adrenalectomy: Con Side of the Argument. // *Hypertension.*- 2018 - 71(1)- p. 10-14.
112. Deldycke A, Haenebalcke C, Taes Y. Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature// *Acta Clin Belg.* -2017 – 12 - p.1-7.

113. Diez-Perez A., Hooven F.H., Adachi J.D., et al. Regional differences in treatment for osteoporosis.// *The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)*. *Bone*. – 2011- 49- p. 493-498.
114. Ding D., Starke R., Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy.// *Neurooncol.* – 2014- 117- p.445–457.
115. Dluhy, R.G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R.G. Dluhy, G.T. McMahon // *N. Eng. J. Med.* – 2009.-Vol. 358 (2). P.2630—2633.
116. Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, Anderson BJ. A Review of the Mental Health Issues of Diabetes Conference.// *Diabetes care.*- 2015- 38(2) – p. 333-338.
117. Dumontet T, Sahut-Barnola I, Septier A, Montanier N, Plotton I, Roucher-Boulez F, Ducros V, Lefrançois-Martinez AM, Pointud JC, Zubair M, Morohashi KI, Breault DT, Val P, Martinez A. Adrenocortical development// *Ann Endocrinol (Paris)*. - 2018 - 79(3)- p.95-97.
118. Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, September- 2008- № 93(9)- p. 3266-3281.
119. England RW, Geer EB, Deipolyi AR. Role of Venous Sampling in the Diagnosis of Endocrine Disorders// *J Clin Med.* -2018 -14-7(5) – p. 114-125.
120. Faglia E., Dalla P.L., Clerici G., Clerissi J., Graziani L., Fusaro M., Gabrielli L., Losa S., Stella A., Gargiulo M., Mantero M., Caminiti M., Ninkovic S., Curd V., Morabito A. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003// *Eur. J. Vase. Endovasc. Surg.*- 2005- № 29 (6)- p. 620-627.
121. Fanelli F, Cannavale A. Drug coated balloons below-the-knee: just too early?// *J Cardiovasc Surg (Torino)*.- 2016 – 1- p.18-22.
122. Finding JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing’s syndrome// *J.*

Endocrinol Metabolism Clin North Am- 2005- Vol. 38- p. 385-402.

123. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline// J Clin Endocrinol Metab. -2016- 101(11)- 3888-3921.

124. Fleseriu M., Biller B.M.K., Findling J.W., et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome.// JCEM. – 2012- 97- p. 2039-2049.

125. Ford KM, Smolinski S, Perez Lozada JC. Anomalous adrenal vein anatomy complicating the evaluation of primary hyperaldosteronism// Radiol Case Rep. - 2017 - 13(1)- p.139-141.

126. Fowkes F., Leng G.C. Bypass surgery for chronic limb ischemia// Cochrane Database Syst Rev - 2008 - № 16- p.20-29.

127. Frauling, T.M. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology /T.M. Frauling / Nat. Rev. Genet.-2007.-Vol.8.- №9.- P.657-662.

128. Gadelha M.R., Neto L.V. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review// Clinical Endocrinology. – 2014- № 80- p. 1-12.

129. Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD.: Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling // AJNR Am J Neuroradiol. -2008 -Vol.29- p.760-765.

130. Gilbert PJ, Sanders KW, Bourgeois AC, Semaan A, Guimaraes MS. Percutaneous Iliocaval Construction to Treat Symptomatic Chronic Lower Extremity Venous Insufficiency// J Vasc Interv Radiol. - 2016 – 8- p.1168-1169.

131. Godbout A., Manavela M.P., Danilowicz K., et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease.// European J Endocrinology. – 2010- 163- p. 709-716.

132. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism// J Hypertens – 2004- № 22 – p. 251-255.

133. Graziani L., Silvestro A., Bertone V., Manara E., Andreini R., Sigala A., Mingardi R., De Giglio R. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity// *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*- 2007- № 33 (4)- p. 453-460.
134. Graziani L., Silvestro A., Bertone V., Manara E., Alicandri A., Parrinello G., Manganoni A. Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease// *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2007- № 22 (4)- p.1144-1149.
135. Gross BA, Mindea SA, Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH.: Diagnostic approach to Cushing disease.// *J. Neurosurg Focus.* -2007- Vol.23- p.1-7.
136. Gungunes A., Sahin M., Demirci T., et al. Cushing`s syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control.// *Endocrine.*- 2014 - № 47(3)-p. 895-900.
137. Guo B, Tan Q, Guo D, Shi Z, Zhang C, Guo W. Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease// *J Vasc Surg.*- 2014 - № 60(4)- p. 993-1001.
138. Harris DA, Au-YongI, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex// *Eur J Surg Oncol*- 2003-№29- p. 467–474.
139. Heinrich DA, Adolf C, Rump LC, Quack I, Quinkler M, Hahner S, Januszewicz A, Seufert J, Willenberg HS, Nirschl N, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms// *Eur J Endocrinol.* - 2018 - 178(6)- p. 605-611.
140. Henry R.R., Mudaliar S., Hermosillo Resndiz K., et al. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers.// *Endocr Abstr.*- 2011 -26- p.26.
141. Hirsh A.T., Criqui M.H, Treat-Jacobson D. Et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care// *JAMA* – 2001- № 19- p. 1317-1324.

142. Hunt BD, Popplewell MA, Davies H, Meecham L, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Hewitt C, Andronis L, Deeks JJ, Bradbury A; BASIL-3 Collaborative Group. BALloon versus Stenting in severe Ischaemia of the Leg-3 (BASIL-3): study protocol for a randomised controlled trial// *Trials*.- 2017 -18(1)- p. 224.
143. Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, Biondetti P, Fumarola EM, Angileri SA, Pesapane F, Pinto A, Dionigi G, Carrafiello G. Interventional radiology of the adrenal glands: current status// *Gland Surg*.- 2018 - 7(2) – p. 147-165.
144. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)// *Eur. J. Vase. Endovasc. Surg.* – 2007- № 33 (1) – p.39.
145. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials// *Diabetes & vascular disease research*.- 2015-12(2)- p. 90–100.
146. Islam J, Robbs JV. Comparison between superficial femoral artery stenting and bypass surgery in severe lower-limb ischaemia: a retrospective study// *Cardiovasc J Afr*.- 2015 - 26(1)- p.34-37.
147. Jeffcoate WJ, Harding K.G. Diabetic foot ulcers// *Lancet* – 2003- № 3- p.1317-1324.
148. Jeyaraman K., Amini A.C., Nandita G., Dwivedi S.N. Late-night salivary cortisol in normal subjects and in patients with Cushing’s syndrome. // *Postgraduate Medicine Journal*. – 2010- 86- p. 399-404.
149. Juul KV, Bichet DG, Nørgaard JP. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus.// *Endocrine*. -2011 - 40(1)- p. 67-74.
150. Juul KV, Erichsen L, Robertson GL. Temporal delays and individual variation in antidiuretic response to desmopressin.// *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2013 - 304(3)- p. 268-278.
151. Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences// *J Hypertens*- 2004- № 22 – p.863-869.
152. Katsanos K, Al-Lamki SA, Parthipun A, Spiliopoulos S, Patel SD, Paraskevopoulos I, Zayed H, Diamantopoulos A. Peripheral Stent Thrombosis Leading to

Acute Limb Ischemia and Major Amputation: Incidence and Risk Factors in the Aortoiliac and Femoropopliteal Arteries// *Cardiovasc Intervent Radiol.*- 2017 - 40(3)- p.351-359.

153. Kiseljak-Vassiliades K, Zhang Y, Bagby SM, Kar A, Pozdeyev N, Xu M, Gowan K, Sharma V, Raeburn CD, Albuja-Cruz M, Jones KL, Fishbein L, Schweppe RE, Somerset H, Pitts TM, Leong S, Wierman ME. Development of new preclinical models to advance adrenocortical carcinoma research// *Endocr Relat Cancer.* - 2018 - 25(4)- p.437-451.

154. Krokidis M, Ali T, Hilliard N, Shaida N, Winterbottom A, Koo B, See TC. Intraprocedural Distal Embolization After Femoropopliteal Angioplasty: Is There a Role for Below-the-Knee Stents?// *Cardiovasc Intervent Radiol.*- 2017 - 40(8)- p.1155-1163.

155. Kruse RR, Doomernik DE, Maltha KV, Kooloos JGM, Kozicz TL, Reijnen MMPJ. Collateral artery pathways of the femoral and popliteal artery// *J Surg Res.*- 2017 – 211- p.45-52.

156. Leach P., Abou-Zeid A.H., Kearney T., et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve.// *Neurosurgery.* – 2010- № 67- p. 1205-1212.

157. Leenstra J., Shota T., Kline R. Factors associated with endocrine deficit after SRS of pituitary adenomas. // *Neurosurgery.* – 2010- 1- p. 27-30.

158. Lepantalo M., Matke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischemia// *Eur J Vasc Endovasc Surg* – 1996- № 11- p.153-157.

159. Li HY, Li P, Shen SM, Zhang XB, Feng WH, Huang H, Chen W, Zhu DL. Role of adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes// *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*- 2017 - 97(42)- p.3291-3296.

160. Lila A.R., Gopal R.A., Acharya S.V. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. // *Endocrine Practice.* – 2010- 16- p. 968-976.

161. Lindsay JR, Nieman LK.: Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome.// *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*- 2005- Vol. 34- p.

403-421.

162. LingamRK, SohaibSA, VlahosI, et al. CT of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome): the value of measuring the adrenal gland// *AJR Am J Roentgenol* - 2003- № 181- p. 843–849.

163. LoGerfo F.W., Gibbons G.W., Pomposelli J.F.B., Campbell D.R., Miller A., Freeman D.V. et al. Trends in the care of the diabetic foot. Expanded role of arterial reconstruction.// *Arch. Surg.* -1992- № 127- p. 617-620.

164. López-Valverde ME, Aragón-Sánchez J, López-de-Andrés A, Guerrero-Cedeño V, Tejedor-Méndez R, Viquez-Molina G, Jiménez-García R. Perioperative and long-term all-cause mortality in patients with diabetes who underwent a lower extremity amputation// *Diabetes Res Clin Pract.* -2018-№ 2.- p. 15-25.

165. Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P, et al. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism: sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI// *Nucl Med Commun*- 2003- № 24- p.683–688.

166. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, Antoine Tabarin Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab* – 2015- 100 (8)- p.2807-2831.

167. Machado MC, de Sa SV, Domenice S, Candida MB, Fragoso V, Puglia PJ, Pereira MAA.: The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome.// *Clinical Endocrinology*- 2007- Vol. 66- p. 136-142.

168. MacKenzie Feder J., Bourdeau I., Vallette S., et al. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III trial. // *Pituitary.* - 2014 - 17(6)- p. 519-29.

169. Makita K, Nishimoto K, Kiriya-Kitamoto K, Karashima S, Seki T, Yasuda M, Matsui S, Omura M, Nishikawa T. A Novel Method: Super-selective Adrenal Venous Sampling// *J Vis Exp.*- 2017 – 15- p.127-135.

170. Manenschijn L., Koper J.W., van den Akker E.L., et al. A novel tool in the

diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair.// *Clin Endocrinol Metab.*- 2012- 97- p.1836-1843.

171. Marlies J.E., Kempers, MD, PhD, Jacques W.M. Lenders, MD, PhD, Lieke van Outheusden, MSc, Gert Jan van der Wilt, PhD, Leo J. Schultze Kool, MD, PhD, Ad R.M.M, Hermus, MD, PhD, and Jaap Deinum, MD, PhD. Systematic Review: Diagnostic Procedures to Differentiate Unilateral From Bilateral Adrenal Abnormality in Primary Aldosteronism// *Ann Intern Med* – 2009- Vol. 151, Issue 5- p. 329-337.

172. Martínez M, Sosa C, Velescu A, Llord C, Elosua R, Clarà A. Predictive factors of a poor outcome following revascularization for critical limb ischemia: implications for practice//*Int Angiol.* -2018 – 23- p. 14-28.

173. Martinez RA, Shnayder M, Parreco J, Gaffney L, Eby M, Cortolillo N, Lopez M, Zeltzer J. Nationally Representative Readmission Factors in Patients with Claudication and Critical Limb Ischemia//*Martinez Ann Vasc Surg.* -2018 - № 2- p. 56-64.

174. Matsumi J, Ochiai T, Tobita K, Shishido K, Sugitatsu K, Mizuno S, Yamanaoka F, Murakami M, Tanaka Y, Takahashi S, Akasaka T, Saito S. Long-Term Outcomes of Self-Expandable Nitinol Stent Implantation With Intraluminal Angioplasty to Treat Chronic Total Occlusion in the Superficial Femoral Artery (TransAtlantic Inter-Society Consensus Type D Lesions)// *J Invasive Cardiol.* -2016 - 28(2)- p.58-64.

175. Matsuura et al. Radiologic Anatomy of the Right Adrenal Vein: Preliminary Experience with MDCT// *Am. J. Roentgenol.*- 2008 - № 191- p. 402 – 408.

176. McFarlane PA Resistant Hypertension in Adults With Type 1 or 2 Diabetes: A Structured Diagnostic Approach// *Can J Diabetes.* -2018 - 42(2)- p. 173-178.

177. Milano S, Carmosino M, Gerbino A, Svelto M, Procino G. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment.// *An Update. Int J Mol Sci.* - 2017 - 18(11). - p: 23- 85.

178. Milliez P., Girerd, X., Plouin, P.F., Blacher, J., Safar, M.E, Mourad, J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism// *J Am Coll Cardiol*- 2005- № 45- p.1243-1248.

179. Molloy K.J., Nasim A., London N.J., Naylor A.R., Bell P.R., Fishwick G., Bolia A., Thompson M.M. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of critical limb ischemia// *J Endovasc. Ther.* – 2003 - № 10 (2)- p. 298-303.

180. Molloy K.J., Nasim A., London N.J., Naylor A.R., Bell P.R., Fishwick G., Bolia A., Nasr M.K., McCarthy R.J., Hardman J., Chalmers A., Horrocks M. The increasing role of percutaneous transluminal angioplasty in the primary management of critical limb ischaemia// *Eur. Vasc. Endovasc. Surg.*- 2002- № 23 (5)- p. 398-403.

181. Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low renin hypertension// *Clin Endocrinol (Oxf)*. -2018 – 14- p. 10-19.

182. Morris L.F., Harris R.S., Milton D.R., et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone – dependent Cushing’s syndrome.// *Surgery*-2013-154-p.1174-1184.

183. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation// *Trends Endocrinol Metab* - № 16- p.114–119.

184. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents// *J Clin Endocrinol Metab*- 2004- № 89- p. 1045-1050.

185. Mulatero, P., Milan, A., Fallo, F., Regolisti, G., Pizzolo, F., Fardella, C., Mosso, L., Marafetti, L., Veglio, F. and Maccario, M. Comparison of Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism// *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*- 2006- Vol. 91, No. 7- p.2618-2623.

186. Mumme A, Hummel T. Recanalisation therapy of deep leg and pelvic vein thrombosis// *Chirurg.* - 2015 - 86(5)- p.501-512.

187. Mustapha JA, Diaz-Sandoval LJ, Saab F. Innovations in the Endovascular Management of Critical Limb Ischemia: Retrograde Tibiopodal Access and Advanced Percutaneous Techniques// *Curr Cardiol Rep.* - 2017 -19(8)- p. 68-75.

188. Nakamura A, Noda K, Nakajima S, Endo H, Takahashi T, Nozaki E. Stent implantation and optical frequency domain imaging with carbon dioxide for chronic total occlusion in the superficial femoral artery// *Cardiovasc Interv Ther.* - 2015 - 30(4)- p.362-366.
189. Nasr M.K., McCarthy R.J., Hardman J., Chalmers A., Horrocks M. The increasing role of percutaneous transluminal angioplasty in the primary management of critical limb ischaemia. *Eur.]// Vasc. Endovasc. Surg.* – 2002- № 23 (5)- p. 398-403.
190. Nejm B, Beaulieu RJ, Alshaikh H, Hamouda M, Canner J, Malas MB. A Unique All-Payer Rate Setting System Controls the Cost but Not the Racial Disparity in Lower Extremity Revascularization Procedures//*Ann Vasc Surg.* -2018 – № 1- p. 1-8.
191. Ní Ghriallais R, Bruzzi M. A computational analysis of the deformation of the femoropopliteal artery with stenting//*J Biomech Eng.* – 2014- 136(7)- p.16-34.
192. Ní Ghriallais R, Heraty K, Smouse B, Burke M, Gilson P, Bruzzi M. Deformation of the Femoropopliteal Segment: Effect of Stent Length, Location, Flexibility, and Curvature// *J Endovasc Ther.*- 2016 - 23(6)- p.907-918.
193. Nieman LK, Biller BMK, Finding JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM . The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline// *J. Clin Endocrinol Metab*- 2008- Vol. 93- p.1526-1540.
194. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension// *Am J Hypertens*- 2005- № 18- p. 805-812.
195. Obuobie K, Davies J, Ogunko A, Scanlon M. Venous thrombo-embolism following inferior petrosal sampling in Cushing’s disease// *J. Endocrinology Investigation*- 2000- Vol. 23- p. 542-544.
196. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Tanaka Y, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yoneda T, Hashimoto S, Yanase T, Suzuki T,

Kawamura T, Tabara Y, Matsuda F, Naruse M; Nagahama Study; JPAS Study Group. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan// *Hypertension*. - 2018 - 71(3)- p. 530-537.

197. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus.// *J Clin Endocrinol Metab*. -2013 - 10- p. 3958-3967.

198. Okamura K, Okuda T, Shirai K, Abe I, Kobayashi K, Ishii T, Haraoka S, Urata H. Persistent Primary Aldosteronism Despite Iatrogenic Adrenal Hemorrhage After Adrenal Vein Sampling// *J Clin Med Res*.- 2018 – 10 (1)- p. 66-71.

199. Olin JW, Kadian-Dodov D. Exercise-induced leg pain and high blood pressure.// *JAMA*. - 2014 - 311(4)- p.412-413.

200. Osteguín V, Cheng TW, Farber A, Eslami MH, Kalish JA, Jones DW, Rybin D, Raulli SJ, Siracuse JJ. Emergency Department Utilization after Lower Extremity Bypass for Critical Limb Ischemia//*Ann Vasc Surg*. -2018 -1- p. 7-14.

201. Park CH, Hong N, Han K, Kang SW, Lee CR, Park S, Rhee Y. C-Arm Computed Tomography-Assisted Adrenal Venous Sampling Improved Right Adrenal Vein Cannulation and Sampling Quality in Primary Aldosteronism// *Endocrinol Metab (Seoul)*.- 2018 – 4- p. 67-86.

202. Park UJ, Kim HT, Roh YN. Impact of Tibial Runoff on Outcomes of Endovascular Treatment for 1 Femoropopliteal Atherosclerotic Lesions// *Vasc Endovascular Surg*. -2018 - № 1- p.15-38.

203. Parsons R.E., Suggs W.D., Lee J.J., Sanchez L.A., Lyon R.T., Veith FJ. Percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of limb threatening ischemia: do the results justify an attempt before bypass grafting?// *J Vasc. Surg*.- 1998- № 28 (6)- p.1066-1071.

204. Pires PW, McClain JL, Hayoz SF, Dorrance AM. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Prevents Obesity-Induced Cerebral Artery Remodeling and Reduces White Matter Injury in rats// *Microcirculation*. - 2018 – 14- p.124-160.

205. Pivonello R., Arnaldi G., Scaroni C., et al. Effectiveness of pasireotide treatment in patients with Cushing's disease: a national experience based on clinical practice. // *ENEA*- 2014- p. 56
206. Pivonello R., De Martino M.C., Cappabianca P., et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery.// *Clinical Endocrinology and Metabolism*.- 2009- 94- p. 223-230.
207. Pivonello R., Melnichenko G., Zacharieva S., et al. Mission study: an international observational study on the mortality in Cushing's syndrome// *Endocrine Abstracts*.- 2011- 1- p. 26- 32.
208. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. // *Pituitary*.- 2012- 15- p. 64-70.
209. Raheerantenaina F, Rajaonahary TM, Rakoto Ratsimba HN. Femoral artery pseudoaneurysms encountered in orthopedics and traumatology// *J Mal Vasc*. -2015 - 40(6)- p.376-383.
210. Rajebi MR, Peña C. Critical limb ischemia and the diseased popliteal artery//*Tech Vasc Interv Radiol*. - 2014 - 17(3)- p.170-176.
211. Ritzel K., Beuschlein F., Mickish A., et al. Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review.// *JCEM*. – 2013- 98- p. 3939- 3948.
212. Rossi GP, New Concepts in Adrenal Venous Sampling for Aldosterone in the Diagnosis of Primary Aldosteronism// *Curr Hypertens Rep*. – 2007- № 9- № 2- p. 90-97.
213. Rossi GP. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism// *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.- 2018 - 25(3)- p.160-171.
214. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H. et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care*. -2005. -V. 28, № 8.- P. 2013–2018.
215. Schumann S, Gökgöl C, Diehm N, Büchler P, Zheng G. Effect of Stent Implantation on the Deformations of the Superficial Femoral Artery and Popliteal Artery:

In Vivo Three-Dimensional Deformational Analysis from Two-Dimensional Radiographs// *J Vasc Interv Radiol.*- 2017 - 28(1)- p.142-146.

216. Sereg M., Toke J., Patocs A., et al. Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome.// *Steroids.*- 2011- № 76- p. 38-42.

217. Shaban C. Psychological themes that influence self-management of type 1 diabetes// *World J Diabetes.* -2015- № 6(4)- p. 621-625.

218. Shibayama Y, Wada N, Naruse M, Kurihara I, Ito H, Yoneda T, Takeda Y, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Fukuda H, Katabami T, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Ohno Y, Sone M, Fujita M, Takahashi K, Shibata H, Kamemura K, Fujii Y, Yamamoto K, Suzuki T. The Occurrence of Apparent Bilateral Aldosterone Suppression in Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism// *J Endocr Soc.*- 2018 - 2(5) - p.398-407.

219. Simon MA, Tibbits EM, Hoareau GL, Davidson AJ, DeSoucy ES, Faulconer ER, Grayson JK, Neff LP, Johnson MA, Williams TK. Lower Extremity Cooling Reduces Ischemia-Reperfusion Injury Following Zone 3 REBOA in a Porcine Hemorrhage Model// *J Trauma Acute Care Surg.* -2018 - № 2- p.9-15.

220. Soler RJ, Bartoli MA, Simonet G, Amabile P, Sarlon-Bartoli G, Magnan PE. Total Endovascular Treatment of Acute Non-A-non-B Dissection Complicated by Visceral Malperfusion without Primary Entry Tear Coverage// *Ann Vasc Surg.* - 2017 – 45- p.268-278.

221. Steunenbergh SL, de Vries J, Raats JW, Thijssen WJ, Verbogt N, Lodder P, Eijck GV, Veen EJ, de Groot HGW, Ho GH, van der Laan L. Quality of Life and Mortality after Endovascular, Surgical or Conservative Treatment of Elderly Patients Suffering from Critical Limb Ischemia// *Ann Vasc Surg.*- 2018 -№1- p.17-29.

222. Takahashi S, Taguchi T, Dohi Y, Sueda T. Iliac Artery Stenting Combined with Open Iliofemoral Endarterectomy Facilitated by a Novel Ultrasonic Ablation Instrument for Diffuse Iliofemoral Occlusive Disease.// *Ann Vasc Surg.*- 2016 – 2- p.13-16.

223. Takahashi Y, Ota H, Omura K, Dendo Y, Otani K, Matsuura T, Kitami M,

Seiji K, Tezuka Y, Nezu M, Ono Y, Morimoto R, Satoh F, Takase K. Image quality and radiation dose of low-tube-voltage CT with reduced contrast media for right adrenal vein imaging// *Eur J Radiol.* - 2018 – 98- p.150-157.

224. Tan Y.Y., Ogilvie J.B., Triponez F. et al. Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas//*World J. Surg.* - 2006- № 30- p. 879-885.

225. Tenkorang MA, Snyder B, Cunningham RL. Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration.//*Steroids.*- 2017 - № 17.- p. 139-148.

226. Terzolo M., Reimondo G., Chiodini I., et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy.// *Clin Endocrinol Metab.* -2012 – 10- p. 3467-3475.

227. Thompson M.M. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of critical limb ischemia// *J Endovasc. Ther.*- 2003- № 10 (2)- p. 298-303.

228. Tornfield, J. A Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix // *Journal of the National Cancer Institute*, 1951. - N.11. - P.1269–1275.

229. Treiman G.S., Treiman R.L., Ichikawa L., Van Allan R. Should percutaneous transluminal angioplasty be recommended for treatment of infrageniculate popliteal artery or tibioperoneal trunk stenosis?// *J Vasc. Surg.* -1995- № 22 (4)- p.457-463, 464-465.

230. Trifanescu R., Carsote M., Caragheorgheopol A., et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients.// *Maedica (Buchar).*- 2013 -8(2)-p. 108-115.

231. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, Komninos J, Souvatzoglou E, Thalassinou N. The application of the combined corticotrophin-releasing hormone plus desmopressin stimulation during petrosal sinus sampling is both sensitive and specific in differentiating patients with Cushing's disease from patients with the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome.// *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*- 2007- Vol. 92- p.2080-2086.

232. Uchida N, Amano N, Yamaoka Y, Uematsu A, Sekine Y, Suzuki M, Watanabe J, Nishimoto K, Mukai K, Fukuzawa R, Hasegawa T, Ishii T. 23. A Novel Case of Somatic KCNJ5 Mutation in Pediatric-Onset Aldosterone-Producing Adenoma// J Endocr Soc. - 2017 - 1(8)- p.1056-1061.

233. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Suzuki T, Tsuiki M, Naruse M. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism// Clin Endocrinol (Oxf). - 2018 - 88(5)- p.645-651.

234. Utz A, Biller BMK.: The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome.// Arq Bras Endocrinol Metab- 2007- Vol. 51- p.1129- 1338.

235. Valasi E., Santos A., Yaneva M., et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. //European J Endocrinology. -2011- 165- p. 383-392.

236. Velema MS, Dekkers T, Hermus ARMM, Timmers HJLM., Langenhuijsen J, Arntz M, Kusters B, Eisenhofer G, Lenders JWM, Deinum J. A pedunculated aldosterone-producing adenoma drained by an extra vein causing puzzling results of adrenal vein sampling// Clin Endocrinol (Oxf). -2018 – 3- p. 1234-132,

237. Viola A, Monticone S, Rossato D, Versace K, Castellano I, Burrello J, Bufolo F, Veglio F, Mulatero P. A Case of Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism With Homolateral Suppression// J Endocr Soc. - 2017 – 1 (5) - p.401-406.

238. Volpe P, Marcuccio D, Stilo G, Alberti A, Foti G, Volpe A, Princi D, Surace R, Pucci G, Massara M. Efficacy of cord blood platelet gel application for enhancing diabetic foot ulcer healing after lower limb revascularization//Semin Vasc Surg. -2017 - №30(4)- p. 106-112.

239. Vuuren TM, van Laanen JHH, de Geus M, Nelemans PJ, de Graaf R, Wittens

CHA. A randomised controlled trial comparing venous stenting with conservative treatment in patients with deep venous obstruction: research protocol// *BMJ Open*. - 2017 - 7(9)- p.17-23.

240. Ware J.E. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide* /J.E. Ware. - Boston: Nimrod Press, 1993- 89 p.