

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР  
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА ПРАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»  
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ШАПОВАЛОВ ДАНИЛО ЮРІЙОВИЧ**

УДК 617.584+617.586]-06:616.379-008.64:616.14-004.6(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ  
ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ГОМІЛКИ ТА СТОПИ  
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ.

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання  
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело:  
Шаповалов Д.Ю.

Науковий керівник: Ю.М.Гупало, кандидат медичних наук.

Київ 2021

## АНОТАЦІЯ

**Шановалов Д.Ю.** Обґрунтування диференційованого застосування хірургічних методів реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертаційна робота виконана на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

В дисертаційній роботі обґрунтовується вибір методики реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет на підставі даних комплексного обстеження.

Патологічний стан, розглянутий в дисертації, *ішемічна діабетична стопа*, виникає внаслідок поєднання двох важких захворювань – цукрового діабету та атеросклерозу артерій нижніх кінцівок.

За даними науковців США та низки європейських країн, великі нетравматичні ампутації у хворих на цукровий діабет виконують у 45-70% спостережень. З них, при поєднанні цукрового діабету і захворювань периферичних артерій, кількість виконаних ампутацій досягає 37-47% спостережень, без діабету складає – 16,2%-22,1%. Після великих ампутацій середня тривалість життя у 50% хворих на цукровий діабет лише 2 роки, а 5-річна летальність складає 40-90% спостережень.

Обґрунтування диференційованого застосування методів реваскуляризації (хірургічне та рентгенендоваскулярне втручання) викладені в Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC-II), на який спиралися хірурги при виборі методики реваскуляризації. Проте особливості атеросклеротичного ураження артерій у хворих на цукровий діабет в ньому не висвітлені.

Швидкий перехід до збільшення частки рентгенедоваскулярних втручань призвів до зростання інтраопераційних та ранніх ускладнень, росту кількості повторних операцій та незадовільних результатів, особливо у хворих на цукровий діабет, що змусило переглянути стратегію "більшість - ендоваскулярно".

Захоплення рентгенедоваскулярною хірургією вдалось збалансувати в Глобальних рекомендаціях ESVS(2019) з лікування хронічної ішемії, що загрожує кінцівці, але в них наголошені обмеження, щодо застосування наведених рекомендацій у хворих на цукровий діабет в зв'язку з суттєвою різницею між захворюваннями периферичних артерій та ішемічною діабетичною стопою, що і спонукало нас продовжити початі дослідження.

Тому, вважаємо важливим диференційований підхід до застосування двох базових та двох похідних методів інтервенційної реваскуляризації. До базових відносять *хірургічну* та *рентгенедоваскулярну* реваскуляризацію (ангіопластика). До похідних відносять *гібридну реваскуляризацію* (комбінування рентгенедоваскулярної та хірургічної технік в межах одного втручання), а також *катетер-спрямований тромболізис* - застосування рентгенедоваскулярної техніки для прицільного введення тромболітичних препаратів.

**Мета.** Підвищити ефективність лікування хворих на цукровий діабет з ураженням артерій нижньої кінцівки шляхом удосконалення діагностично-лікувального алгоритму диференційованого застосування методик реваскуляризації.

Для досягнення мети був проведений ретроспективний аналіз хірургічних реваскуляризацій за період 2001-2009рр. та рентгенедоваскулярних реваскуляризацій, виконаних в ДНУ за період 2013-2014 років. Результати застосування хірургічної методики реваскуляризації визнані незадовільними в зв'язку з великою кількістю відмов в реваскуляризації – 36%, ця група обрана в якості першої групи порівняння – ГП1. Результати застосування рентгенедоваскулярної методики реваскуляризації визнані незадовільними в

зв'язку з високим відсотком повторних втручань – 31,9% та низьким показником загоєння трофічних змін- 44,7%.

Висунута теоретично обгрунтована гіпотеза диференційованого застосування методів реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет, яка включала в собі виконання двох послідовних етапів - діагностичного та лікувального, кожен з яких мав обмежитись одним візитом пацієнта.

Задачі діагностичного етапу – визначення показань до реваскуляризації та її доцільності, діагностика гемодинамічно значущих артеріальних уражень за допомогою ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС), вибір методу реваскуляризації та визначення особливостей її виконання. Планування втручання припускало можливість переходу від одного методу до іншого. Задачі лікувального етапу - відновлення кровопостачання в стопі, особливо в найбільш уражених ділянках, спираючись на ангіосомну концепцію, у випадку неефективності, чи неможливості застосування обраного методу, обгрунтована зміна його на більш ефективний, в межах одного втручання.

В дослідження включали хворих на цукровий діабет II типу з трофічними змінами стопи та атеросклеротичним ураженням магістральних артерій нижньої кінцівки. Післяопераційний термін моніторингу пацієнтів в наведеному дослідженні склав 12 міс., початковою точкою в кожному випадку була перша реваскуляризація, фінальною точкою – загоєння трофічних змін, закінчення терміну спостереження.

На діагностичному етапі визначали клінічні ознаки ішемічної діабетичної стопи, доцільність реваскуляризації за співвідношенням «ризик/користь», за допомогою УЗДС визначали зону артеріального ураження, що найбільше змінює кровоток, функціональну спроможність артерій притоку та відтоку за характеристиками доплерівської кривої. Після обстеження обирали оптимальний метод реваскуляризації, з врахуванням можливості зміни хірургічної тактики.

В першу чергу завжди розглядали можливість ангіопластики, при подовженій оклюзії планували хірургічну реваскуляризацію і при

мультифокальному (багаторівневому) артеріальному ураженні з подовженими оклюзіями - гібридне втручання.

Під час виконання рентгенендоваскулярних та гібридних втручань намагались дотримуватись ангіосомної концепції.

При мультифокальних артеріальних ураженнях дотримувались наступного алгоритму: I етапом виконували ангіопластику проксимального ураженого сегменту, робили контрольну ангіографію. При контрастуванні підшовної артеріальної дуги та уражених ангіосом  $\leq 4$  сек вважали реваскуляризацію успішною і закінчували втручання,  $> 4$  сек – переходили до II етапу – повної реваскуляризації.

Діабетична ішемічна стопа діагностована в 133 спостереженнях. Реваскуляризація визнана недоцільною на етапі первинного огляду в 3 спостереженнях. В 5 спостереженнях після виконання ангіографії реваскуляризація за будь-якою методикою визнана неможливою в зв'язку з повною оклюзією магістральних артерій гомілки та стопи та недостатньо розвиненими колатеральними артеріями. Співпадіння передопераційного УЗДС з даними інтраопераційної ангіографії склало 83,9%, що доводить ефективність УЗДС при виборі методу та планування реваскуляризації

Виконано 123 реваскуляризації 94 на нижній кінцівці у 91 пацієнта з ішемічною діабетичною стопою. Спроби реваскуляризації були неуспішними в 2 (1,6%) спостереженнях, ендovasкулярна реваскуляризація була виконана у - 90 (73,2%) гібридна – 9 (7,3%), хірургічна – 24 (19,5%). При лікуванні пацієнтів використовували катетер-спрямований тромболізис, як складову частину ендovasкулярної реваскуляризації, що дозволило об'єднати пацієнтів в одну дослідну групу.

Проведено аналіз віддалених результатів впродовж 1 року після реваскуляризації. Безампутаційна виживаність протягом 1 року після реваскуляризації склала 85,4%, загоєння трофічних порушень - 62,6%, функціональна спроможність кінцівки була збережена в 79,7%.

Було виконано 21 повторна реваскуляризація, що складає 17,1% від загальної кількості втручань.

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичного пакету вільного доступу EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) з використанням методів аналізу виживаності Каплана-Майєра з визначенням медіани виживаності та довірчого інтервалу, при порівнянні груп застосовували критерій Стюдента та точний критерій Фішера.

Виявлено статистично незначущу відмінність ( $p.value=0,077$ ) в ефективності різних методик реваскуляризації. Безампутаційна виживаність протягом 1 року при рентгеноваскулярних або гібридних методиках склала 87,9%, при судинних хірургічних втручаннях - 75,0%.

Виявлено статистично значущу відмінність ( $p.value=0,015$ ) частоти загоєння у залежності від категорії уражень стопи за WiFi. Загоєння протягом року при ураженнях 1 категорії. відмічені в 95,8% спостережень, 2 категорії в 54,0%, 3 кат. в 55,6%.

Статистично значущої залежності загоєння трофічних уражень стопи від методики втручання не було виявлено ( $p.value=0,086$ ). Медіана загоєння склала 0,25 року (95% ВІ=0.2-0/4) при рентгеноваскулярних та 0,6 року (95% ВІ=0.2-NA) при хірургічних реваскуляризаціях.

Також виявлено статистично значущу відмінність ефективності при дотримання ангіосомної концепції при реваскуляризації стопи та гомілки ( $p.value=0,018$ ). Ангіосомна концепція визначає анатомічні закономірності живлення шкіри та підшкірної клітковини певними артеріями, що дозволяє спрямувати кровоток до найбільш уражених ділянок. Ймовірність ампутації протягом 1 року при ангіосомній реваскуляризації– 9,9%, при неангіосомній 28,1%.

При порівнянні результатів реваскуляризацій при мультифокальних ураженнях статистично значущої різниці між проксимальними (90,9%) та повними (82,9%) реваскуляризацій не виявлено.

Статистично значущої різниці між первинними та повторними реваскуляризаціями за безампутаційною виживаністю ( $p.value=0,301$ ) та загоєнням ( $p.value=0,119$ ) не виявлено.

Проведено порівняльний аналіз результатів реваскуляризацій, виконаних за диференційованим алгоритмом (ДР) з результатами груп порівняння – хірургічних (ГП1) та ендovasкулярних (ГП2) реваскуляризацій. При порівнянні характеристик пацієнтів групи визнані співставними. Виявлено переваги диференційованого алгоритму вибору методики реваскуляризації за обсягом пацієнтів, яким була застосована реваскуляризація, з 64% до 92% (порівняно з ГП1) та зменшити відсоток повторних втручань з 37,9% до 17,1% (порівняно з ГП2).

Підсумовуючи результати, можна відмітити ефективність диференційованого застосування хірургічних методик реваскуляризації. Дослідження артерій нижньої кінцівки за допомогою УЗДС є в більшості випадків достатнім для визначення методики реваскуляризації. Брак інформації після УЗД компенсується даними ангіографії, яка виконується під час рентгенендоваскулярного втручання, запропонованого в якості методики вибору. Доведена ефективність ангіопластики в переважній більшості випадків уражень магістральних артерій нижньої кінцівки, крім подовжених та ригідних оклюзій. Останні вимагають хірургічної реваскуляризації. Наявність подовжених або ригідних оклюзій при *мультифокальному* ураженні артерій нижньої кінцівки потребує застосування гібридної реваскуляризації. Діагностичний алгоритм диференційованого застосування інтервенційних методик реваскуляризації у хворих на ішемічну діабетичну стопу дозволяє збільшити обсяг хворих, що підлягають реваскуляризації з 64,4% до 92,5% при незначних відмінностях за показником безампутаційної виживаності – 88,6% проти 87,9% відповідно.

Вперше в Україні теоретично обгрунтовано вибір хірургічної методики реваскуляризації за даними ультразвукового дослідження кровотоку нижньої

кінцівки у хворих на ішемічну діабетичну стопу, доведено ефективність УЗДС артерій нижніх кінцівок при виборі методики реваскуляризації.

Удосконалено інформативність діагностики гемодинамічних порушень шляхом визначення критеріїв оцінки кровотоку, необхідних для вибору методики реваскуляризації, а саме, ділянки критичного порушення кровотоку, функціональної спроможності артерій притоку та артерій відтоку. Наявність УЗ-ознак порушень кровотоку вище або нижче критичної ділянки, а саме двохфазний або монофазний характер доплерівської кривої, виявлення інших артеріальних ділянок, що суттєво змінюють параметри кровотока, вважали ознаками мультифокального (багаторівневого) ураження.

Удосконалено алгоритм лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу за рахунок обґрунтування диференційованого застосування хірургічних методів реваскуляризації. Доведено ефективність ендovasкулярної методики при більшості оклюзійно-стенотичних змін артерій, особливо при ураженнях артерій дрібного калібру та багатопверхових ураженнях, можливості спрямованого відновлення кровотоку. Виявлення подовжених оклюзій та резистентних оклюзій є показанням до хірургічної реваскуляризації. Комбінація подовжених/ригідних оклюзій та мультифокальних артеріальних уражень є показанням до гібридної реваскуляризації.

Доведено, що дотримання ангіосомної концепції при виконанні рентгенендоваскулярних та гібридних методик реваскуляризації підвищує їх ефективність у хворих на ішемічну діабетичну стопу. Виконання реваскуляризації відповідно ангіосомній концепції дозволяє спрямувати кровоток безпосередньо до найбільш ураженої ділянки стопи.

Доведено ефективність часткової – а саме, проксимальної – реваскуляризації при мультифокальних ураженнях, за умови достатньої колатеральної компенсації кровотоку стопи.

Алгоритм диференційованого вибору реваскуляризації має полегшити вибір методики реваскуляризації стопи судинним та ендovasкулярним хірургам, а



також допомогти лікарям інших спеціальностей вчасно запідозрити ішемічну діабетичну стопу та направити пацієнта на консультацію до судинного хірурга.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику ДНУ «Науково-практичного центру профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами та КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» Гичка М.М., використовуються судинними та ендovasкулярними хірургами.

**Ключові слова:** Діабетична стопа, ішемія, цукровий діабет, реваскуляризація, захворювання периферичних артерій, ампутація, ангіопластика, ендovasкулярні втручання, ангіосоми.

## SUMMARY

*Shapovalov D.Yu.* Substantiation of differentiated application of surgical methods of shin and foot revascularization in patients with diabetes mellitus. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health" in the specialty 222 "Medicine".

The dissertation was performed on the basis of the State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration.

In the dissertation work the choice of a technique of revascularization of a shin and foot at patients with a diabetes mellitus on the basis of data of complex inspection is substantiated.

The pathological condition considered in the dissertation, ischemic diabetic foot, occurs due to a combination of two severe diseases - diabetes and atherosclerosis of the arteries of the limb.

The number of patients with diabetes, according to the WHO report for 2016 in Ukraine is 9.1% and tends to increase, both in Ukraine and around the world. Patients

with diabetes are 2.5 times more prone to peripheral artery disease than people of the same age without diabetes.

Damage to the arteries of the lower extremities by atherosclerosis in combination with diabetes remains the main cause of non-traumatic amputations of the lower extremities, which significantly impairs the quality of life and leads to disability of people over 50 years.

The risk of trophic disorders with foot lesions, of all patients with diabetes is 25% of observations, and according to some studies can reach 34%.

According to the International Diabetes Federation, 9.1 million of the world's 26.1 million people suffer from trophic foot ulcers each year.

According to scientists from the United States and a number of European countries, large non-traumatic amputations in patients with diabetes are performed in 45-70% of cases. Of these, in the combination of diabetes mellitus and peripheral artery disease, the number of performed amputations reaches 37-47% of cases, without diabetes is 16.2% -22.1%. After major amputations, the average life expectancy of 50% of diabetics is only 2 years, and the 5-year mortality rate is 40-90% of cases.

The use of revascularization allows to achieve limb preservation in diabetics with peripheral artery disease for 1 year in 78-85% of cases, and without revascularization in 54%.

Rationale for the differentiated use of surgical methods of revascularization (reversible surgery and X-ray endovascular intervention) are presented in TASK-II (2007) on which surgeons relied when choosing a method of revascularization, but the features of atherosclerotic arteries in patients with diabetes mellitus. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC-II).

The rapid transition to an increase in the rate of interventions has led to intraoperative and early complications, increased reoperations and unsatisfactory results, especially in patients with diabetes, which has led to a revision of the strategy "most endovascular".

The interest in endovascular surgery has been balanced in the ESVS Global Guidelines (2019) for the treatment of chronic ischemia threatening the extremities,

but they limit the application of these guidelines to patients with diabetes due to the significant difference between peripheral and peripheral arterial disease and diabetes. foot, which prompted us to continue the research.

Therefore, we consider it important to have a differentiated approach to the use of two basic and two derived methods of interventional revascularization. The basic ones include surgical and endovascular revascularization (angioplasty). Derivatives include hybrid revascularization (a combination of X-ray endovascular and surgical techniques within a single procedure), as well as catheter-directed thrombolysis - the use of endovascular techniques for targeted administration of thrombolytic drugs.

**Aim.** To increase the effectiveness of treatment of patients with diabetes mellitus with lesions of the arteries of the lower extremity by improving the diagnostic and treatment algorithm for differentiated application of revascularization techniques.

To achieve this goal, a retrospective analysis of surgical revascularizations for the period 2001-2009 was conducted. and X-ray vascular revascularizations performed at DNU for the period 2013-2014. The results of surgical revascularization were considered unsatisfactory due to the large number of failures in revascularization - 36%, this group was selected as the first group of comparison - GC1.

The results of X-ray endovascular revascularizations were considered unsatisfactory due to the high percentage of recurrent interventions - 31.9% and low rate of healing of trophic changes - 44.7%.

The theoretically substantiated hypothesis of differentiated application of surgical methods of shin and foot revascularization in patients with diabetes mellitus is put forward. It consisted of two successive stages - diagnostic and therapeutic - each of which was to be limited to one patient visit. The tasks of the diagnostic stage are to determine the indications for revascularization and its feasibility, to diagnose hemodynamically significant arterial lesions using ultrasound, to choose the method of revascularization and to determine the peculiarities of its implementation. Intervention planning should immediately take into account the possibility of transition from one technique to another. The objectives of the treatment phase - to restore blood supply to the foot, especially in the most affected areas, based on the angiosomal concept, in case

of ineffectiveness of the chosen method to change it to a more effective within one intervention.

The study included patients with type II diabetes with trophic changes in the foot and atherosclerotic lesions of the main arteries of the lower extremity. The observation period was 12 months, the starting point in each case was the first revascularization, the final point - the healing of trophic changes, the end of the observation period.

At the diagnostic stage, clinical signs of ischemic diabetic foot were determined, the expediency of revascularization according to the risk / benefit ratio was determined. Ultrasound was used to determine the "critical area" - the area of arterial damage that changes the blood flow the most - to determine the functional capacity of the inflow and outflow arteries according to the characteristics of the Doppler curve.. During the examination, the optimal method of revascularization was chosen, taking into account the possible intraoperative correction of surgical tactics.

First of all, the possibility of angioplasty has always been considered. In doubtful cases, angioplasty with a possible transition to surgical or hybrid revascularization was also planned. Surgical revascularization was planned for prolonged occlusions. In the case of multifocal (multilevel) arterial lesions with prolonged occlusions, hybrid intervention was planned.

Attempts were made to adhere to the angiosomal concept during endovascular and hybrid interventions.

The following algorithm was followed for multifocal arterial lesions: In the first stage, angioplasty of the proximal affected segment was performed, and control angiography was performed. When contrasting the plantar artery and affected angiosomes  $\leq 4$  sec considered revascularization was successful and completed the intervention,  $> 4$  sec - proceeded to stage II - complete revascularization.

Diabetic ischemic foot was diagnosed in 133 cases. Revascularization was considered inappropriate at the stage of the initial examination in 3 observations. In 5 cases after angiography, revascularization by any method was considered impossible due to complete occlusion of the main arteries of the leg and foot and underdeveloped collateral arteries. The coincidence of preoperative ultrasound with intraoperative

angiography data was 83.9%, which proves the effectiveness of ultrasound in choosing the method and planning revascularization.

123 revascularizations of 94 lower extremities were performed in 91 patients with ischemic diabetic foot. Attempts at revascularization were unsuccessful in 2 (1.6%) cases. Endovascular revascularizations were performed 90 (73.2%) hybrid - 9 (7.3%), surgical - 24 (19.5%). Catheter-directed thrombolysis was considered as an improved version of X-ray endovascular technique. In the study group of patients as a separate method of treatment catheter-directed thrombolysis was not used, it was part of the staged treatment according to the scheme "thrombolysis-angioplasty".

In analyzing the results, endovascular and hybrid endovascular techniques were combined into one group.

The analysis of long - term results within 1 year after revascularization was performed. Non-amputation survival within 1 year after revascularization was 85.4%, healing of trophic disorders - 62.6%, limb functional capacity was preserved in 79.7%.

21 revascularizations were performed, which is 17.1% of the total number of interventions.

Statistical analysis was performed using the EZR v open access statistical package. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) using Kaplan-Mayer survival analysis methods with median survival median and confidence interval, Student's test and Fisher's exact test were used to compare groups .

There was a statistically insignificant difference ( $p$ .value = 0.077) in the effectiveness of different revascularization techniques. Non-amputation survival for 1 year with X-ray endovascular or hybrid techniques was 87.9%, with vascular surgery - 75.0%.

There was a statistically significant difference ( $p$ .value = 0.015) in the frequency of healing depending on the category of foot lesions by WiFi. Healing during the year with lesions of category 1. noted in 95.8% of observations, 2 categories in 54.0%, 3 cat. in 55.6%.

There was no statistically significant dependence of the healing of trophic lesions of the foot on the method of intervention (p.value = 0.086). The median healing was 0.25 years (95% VI = 0.2-0 / 4) for X-ray endovascular and 0.6 years (95% VI = 0.2-NA) for surgical revascularization.

There was also a statistically significant difference in efficacy in angiosomal conception in revascularization of the foot and leg (p.value = 0.018). Angiosomal concept determines the anatomical patterns of nutrition of the skin and subcutaneous tissue by certain arteries, which allows you to direct blood flow to the most affected areas. The probability of amputation within 1 year in angiosomal revascularization is 9.9%, in non-angiosomal 28.1%.

When comparing the results of revascularizations in multifocal lesions, no statistically significant difference between proximal (90.9%) and complete (82.9%) revascularizations was found.

There was no statistically significant difference between primary and repeated revascularizations in terms of amputation-free survival (p.value = 0.301) and healing (p.value = 0.119).

A comparative analysis of the results of revascularizations performed according to a differentiated algorithm (DR) with the results of comparison groups - surgical (GP1) and endovascular (GP2) revascularizations. When comparing the characteristics of patients, the groups are considered comparable. The advantages of a differentiated algorithm for choosing the method of revascularization according to the volume of patients who underwent revascularization from 64% to 92% (compared with GC1) and reduce the percentage of repeated interventions from 37.9% to 17.1% (compared to GC2).

Summarizing the results obtained during the testing of the proposed algorithm, we can note the effectiveness of differentiated application of surgical methods of revascularization. Examination of the arteries of the lower extremity with ultrasound is in most cases sufficient to determine the method of revascularization. The lack of information after ultrasound is compensated by the data of angiography, which is performed during X-ray endovascular intervention, proposed as a method of choice.

The effectiveness of angioplasty in the vast majority of cases of lesions of the main arteries of the lower extremity, except for prolonged and resistant occlusions. The latter require surgical revascularization. The presence of prolonged or rigid occlusions in multifocal lesions of the arteries of the lower extremity requires the use of hybrid revascularization. Diagnostic algorithm of differentiated application of interventional revascularization techniques in patients with ischemic diabetic foot allows to increase the volume of patients to be revascularized from 64.4% to 92.5% with slight differences in amputation-free survival - 88.6% vs. 87.9%, respectively.

For the first time in Ukraine the choice of surgical choice of revascularization technique according to the data of complex examination of lower extremity blood flow in patients with ischemic diabetic foot has been studied and theoretically substantiated. The priority of endovascular technique as a method of choice is substantiated, with its predicted inefficiency - the use of surgical and hybrid techniques. The main advantage of the endovascular technique is the ability to obtain detailed information about the affected areas of the arteries with the subsequent transition to revascularization from a single minimally invasive access.

The diagnostic algorithm for detecting hemodynamic disorders using diagnostic methods has been improved. The effectiveness of ultrasound of the arteries of the lower extremities in the choice of revascularization technique has been proved.

The informativeness of diagnostics of hemodynamic disorders has been improved: the diagnostic criteria necessary for the choice of revascularization technique are to determine the area of critical blood flow disorder, the capacity of inflow arteries, the capacity of outflow arteries.

The algorithm for the treatment of patients with ischemic diabetic foot has been improved by substantiating the differentiated use of surgical methods of revascularization. The effectiveness of endovascular technique in most occlusive-stenotic changes of arteries, especially in small artery lesions and multi-storey lesions, the possibility of targeted restoration of blood flow is substantiated and proved.

Adherence to the angiosomal concept in the performance of X-ray endovascular and hybrid revascularization techniques has been shown to increase their effectiveness

in patients with ischemic diabetic foot. Performing revascularization according to the angiosomal concept allows you to direct blood flow directly to the most affected area of the foot.

The effectiveness of partial - namely, proximal - revascularization in multifocal lesions, provided sufficient collateral compensation of foot blood flow.

Detection of prolonged occlusions and resistant occlusions is an indication for surgical revascularization. The combination of prolonged / resistant occlusions and multifocal arterial lesions is an indication for hybrid revascularization.

The algorithm of differentiated choice of revascularization should facilitate the choice of foot revascularization technique for vascular and endovascular surgeons, as well as help in planning the treatment of diabetic foot to other specialists related to ischemic diabetic foot - surgeons and purulent surgeons, purulent surgeons

The results of research are implemented in the clinical practice of State scientific institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration and the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" Gichka MM, used by vascular and endovascular surgeons.

**Keywords:** Diabetic foot, ischemia, diabetes mellitus, revascularization, peripheral artery disease, amputation, angioplasty, endovascular interventions, angiosomes.



## Список публікацій здобувача

### *Наукові праці, в яких опубліковані результати дисертації*

#### *Статті в періодичних наукових виданнях.*

1. Danylo S, Hupalo Yurii Y, Vasyl S, Shamrai-Sas Artem V, Kutsin Anton V, Vitalii G. Wound-directed revascularisation in the Diabetic Foot patients. Journal of Education [Internet]. 2021;11(10):2391–8306. Available from: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.027>
2. Ischemic diabetic foot: wound-related revascularization. Shapovalov D, Hupalo Yu., Shaprynsky V., Goliachenko O., Gurianov V. Norwegian Journal of development of the international science. 2021; 71: 20-26. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-71-20-26 [https://www.nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2021/10/NJD\\_71-20-26.pdf](https://www.nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2021/10/NJD_71-20-26.pdf)

#### *Статті у наукових фахових виданнях України*

3. Shaprynskyi V, Gupalo Y, Shved O, Nabolotnyi O, Shapovalov D. Treatment of critical limb ischemia in patients with multilevel arterial lesions. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2018 Sep 28;22(3):474–8.
4. Shapovalov D, Hupalo Y, Shaprynskyi V, Shamray-Sas A, Kutsin A, Gurianov V. Features of revascularization of the lower extremity in patients with diabetic foot. Клінічна та профілактична медицина. 2020 Nov 16;3(13):35–44.
5. Gupalo YuM, Shapovalov DYu, Shaprynskyi VV., Dzygal OF, Shamray-Sas A v., Kucyn AM. The angiosome concept in revascularization of the shin and foot arteries in patients with diabetes mellitus. Klinicheskaiia khirurgiia. 2020 Jun 26;87(3–4):55–8.

#### *Публікації апробаційного характеру*

6. Шаповалов ДЮ. ВИБІР МЕТОДИКИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ДІАБЕТИЧНУ СТОПУ. Клінічна та профілактична медицина [Internet]. 2021 Nov 4;4(18). С. 18-26. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(18\).2021.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(18).2021.03)

7. Діденко С.М., Бойко В.В., Іванова Ю.В., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Хірургічне лікування хворих на цукровий діабет з хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки та ураженням артерій підколінно-гомількового сегмента. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія 2018; 25(3). С. 14-20. DOI 10.26683/2304-9359-2018-3(25)-14-20
8. Didenko SM, Kalenska OV., Kalenska LV., Subbotin VU, Savytska IM, Hupalo YuM, et al. Діабетична мікроангіопатія у хворих із цукровим діабетом та хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки. Klinicheskaia khirurgiia. 2018 Sep 30; 85(9): 31–4. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/506>
9. Діденко С.М., Субботин В.Ю., Каленська О.В., Каленська Л.В., Савицька І.М., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Зміни судин мікроциркуляторного русла шкіри та м'язів у хворих з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи. 2018;85(3):35–8. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/378>
10. Діденко С.М., Бойко В.В., Іванова Ю.В., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Результати хірургічного лікування хворих із ішемічною формою синдрому діабетичної стопи та ураженням артерій підколінно-гомількового сегмента Міжнародний медичний журнал. – 2018; 24(3): 20-23. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh\\_2018\\_24\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2018_24_3_6)
11. Шаповалов Д.Ю., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Наболотний О.І., Шамрай-Сас А.В., Шапринський В.В. Реваскуляризація гомільково-стопного артеріального сегменту у хворих на ішемічну форму діабетичної стопи «Клінічна флебологія», 2017; 10.(1): 209-210.
12. Гупало Ю.М., Шаповалов Д.Ю., Шапринський В.В., Шамрай-Сас А.В., Голяченко О.А., Куліковський Б.Л. Ангіосомна ревааскуляризація стопи у хворих на цукровий діабет. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 2020; 1 (61): 30-33.

### *Виступи на конференціях*

1. Ішемічна діабетична стопа: вибір методики реваскуляризації. Д.Шаповалов. Науково-практична конференція “Сухаревські читання». «Судинна хірургія, флебологія та ангіологія в епоху COVID-19» 9-10 вересня 2021р., м.Київ.
2. Ischemic Diabetic foot: choice of revascularization technique. D.Shapovalov. Науково-практична конференція із міжнародною участю “Сучасні технології в хірургічному лікуванні захворювання судин. Мультидисциплінарний підхід» 21-22 жовтня 2021р., м.Київ.
3. Our attempt for Diabetic Foot is an Infrapopliteal artery angiosome revascularization. Hupalo Yurii, Shapovalov Danylo, Shved Olena, Didenko Sergii, Holiachenko Olexandr. PAIRS 2020 Largest Endovascular and Interventional Radiology Conference in the Middle East. Feb.26-29,2020. Dubai, United Arab Emirates. Poster presentation.

ВСТУП .....	24
РОЗДІЛ I. Огляд літератури.....	30
1.1 Оклюзійно-стенотичні ураження артерій.....	30
1.1.2 Епідеміологія.....	30
1.1.3 Фактори ризику.....	30
1.1.4 Атерогенез .....	31
1.2. Діабетична стопа.....	34
1.2.1 Епідеміологія.....	34
1.2.2 Біполярний підхід до ішемічної діабетичної стопи. ....	36
1.3 Фатальні ускладнення: ампутації та летальність .....	37
1.4 Особливості ішемічної діабетичної стопи. ....	38
1.4.1. Загальні особливості.....	38
1.4.2 Клінічні особливості. ....	38
1.4.3 Особливості ураження артерій.....	38
1.4.4. Нейропатія. ....	40
1.4.5 Інфекція стопи:.....	40
1.4.6 Темпи розвитку ішемічної діабетичної стопи.....	40
1.5 Класифікації. ....	41
1.5.1 Класифікація захворювань периферичних артерій.....	41
1.5.2 Діабетична стопа.....	42
1.5.3 Клінічне значення класифікацій. ....	45
1.6 Реваскуляризація.....	45
1.6.1 Актуальність реваскуляризації.....	45
1.6.2 Задачі реваскуляризації при ішемічній діабетичній стопі. ....	46
1.6.3 Ангіосомна концепція. ....	46

1.6.4	Методики реваскуляризації. ....	47
1.7	Вибір методики реваскуляризації. ....	53
1.7.1	Рекомендації TASK-II .....	53
1.7.2	Рекомендації ESVS по хронічній ішемії нижніх кінцівок. ....	54
1.7.3	Рекомендації окремих країн: «angioplasty – is the first choice»... 54	
1.7.4	Фактори, що впливають на результати реваскуляризації .....	55
1.7.5	Визначення доцільності реваскуляризації. ....	55
1.8	Критерії ефективності реваскуляризації. ....	56
1.8.2	Збереження кінцівки (limb salvage) .....	57
1.8.4	Повторні реваскуляризації.....	57
1.8.5	Сумарна оцінка критеріїв. ....	58
1.9	Післяопераційний період .....	58
1.9.1	Моніторинг .....	58
1.9.2	Післяопераційне лікування.....	59
1.9.3	Ішемія в післяопераційному періоді.....	60
1.9.4	Повторні реваскуляризації.....	61
РОЗДІЛ 2.	Матеріали та методи. ....	63
2.1	Ретроспективний аналіз:.....	63
2.1.1	Хірургічна реваскуляризація.....	63
2.1.2	Ендоваскулярна реваскуляризації.....	64
2.2	Наукова гіпотеза. Диференційований вибір методики реваскуляризації .....	65
2.3	Дизайн дослідження. ....	66
2.3.1	Критерії включення. В дослідження включали пацієнтів, які мали всі наступні критерії: .....	66

2.3.2 Критерії виключення. Із дослідження були виключені пацієнти за одним з наступних критеріїв:.....	66
2.3.3 Початкова точка.....	67
2.3.4 Фінальна точка.....	67
2.3.5 Критерії оцінки результатів:.....	68
2.3.6 Терміни оцінки результатів.....	71
2.4 Матеріали і методи.....	72
2.4.1 Загальні дані про пацієнтів.....	72
2.4.2 Первинний огляд.....	73
2.4.3 Інструментальні обстеження.....	76
2.4.4 «Ризик/користь» реваскуляризації.....	81
2.5 Планування та виконання реваскуляризації.....	82
2.6 Післяопераційний моніторинг.....	92
РОЗДІЛ 3. Результати обстеження.....	97
3.1 Ураження стопи.....	98
3.2 Категорія ураження стопи за WIFi. За класифікацією WIFi ураження розділили на 3 групи, відповідно 3 категоріям від 1 до 3 (Рис.3.2).....	98
3.3 Тип ураження тканин стопи.....	100
3.4 Локалізація уражень артерій.....	102
РОЗДІЛ 4. Результати реваскуляризації.....	105
4.1 Результати реваскуляризації за окремими методиками.....	107
4.2 Залежність результатів від дотримання ангіосомної концепції.....	110
4.3 Реваскуляризації при мультифокальних ураженнях.....	114
4.4 Ступінь уражень за WIFi.....	115
4.5 Повторні реваскуляризації.....	117
4.6 Ускладнення реваскуляризації.....	119

4.7 Порівняльний аналіз результатів диференційованих реваскуляризацій. ....	120
4.7.1 Диференційована (ДР) та хірургічна (ГП1) групи порівняння. ....	120
4.7.2 Диференційована (ДР) та ендovasкулярна (ГП2) реваскуляризація. ....	123
4.8 Порівняння з дослідженнями SPINACH. ....	124
РОЗДІЛ 5. Аналіз та узагальнення отриманих результатів. ....	127
ВИСНОВКИ .....	135
Алгоритм диференційованої реваскуляризації.....	136
Список використаних джерел:.....	137
ДОДАТКИ .....	162

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Патологічний стан, розглянутий в дисертації, *ішемічна діабетична стопа*, виникає внаслідок поєднання двох важких захворювань – цукрового діабету та атеросклерозу артерій нижніх кінцівок.

Кількість хворих на цукровий діабет, згідно звіту ВООЗ на 2016 рік в Україні складає 9,1 % і має тенденцію до зростання, як в Україні так і в усьому світі. Хворі на цукровий діабет схильні до захворювань периферичних артерій в 2.5 разів частіше, в порівнянні з людьми того ж віку без цукрового діабету.

Ураження артерій нижніх кінцівок атеросклерозом в поєднанні з цукровим діабетом залишається основною причиною нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, що суттєво погіршує якість життя та призводить до інвалідності людей, старших за 50 років.

Ризик виникнення трофічних порушень з ураженням стопи, від всіх хворих на цукровий діабет складає 25% спостережень, а за результатами деяких досліджень може досягати 34% .

За даними Міжнародної діабетичної федерації, щорічно трофічні виразки стопи виникають у 9.1 млн із 26.1 млн хворих на цукровий діабет в світі.

За даними науковців США та низки європейських країн, великі нетравматичні ампутації у хворих на цукровий діабет виконують у 45-70% спостережень. З них, при поєднанні цукрового діабету і захворювань периферичних артерій, кількість виконаних ампутацій досягає 37-47% спостережень, без діабету складає– 16,2%-22,1%. Після великих ампутацій середня тривалість життя у 50% хворих на цукровий діабет лише 2 роки , а 5-річна смертність складає 40-90% спостережень.

Застосування реваскуляризації дозволяє досягти збереження кінцівки у хворих на цукровий діабет з захворюванням периферичних артерій впродовж 1 року у 78-85% спостережень, а без виконання реваскуляризації у- 54%.

Обґрунтування диференційованого застосування хірургічних методів реваскуляризації (відкита операція та рентгенендовасулярне втручання)



викладені TASK-II (2007) на які і спиралися хірурги при виборі методики реваскуляризації, проте особливості атеросклеротичного ураження артерій у хворих на цукровий діабет не висвітлені. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC-II).

Проте, в зв'язку з покращенням високотехнологічного матеріального забезпечення рентгеноваскулярних втручань, росту майстерності хірургів та розробкою нових методів виконання рентгеноваскулярного втручання яке стало можливим аж до пальцевих артерій стопи.

Швидкий перехід до збільшення долі рентгеноваскулярних втручань призвів до інтраопераційних та ранніх ускладнень, росту кількості повторних операцій та незадовільних результатів, особливо у хворих на цукровий діабет, що змусило переглянути стратегію "більшість - ендovasкулярно".

Захоплення рентгеноваскулярною хірургією вдалось збалансувати в Глобальних рекомендаціях ESVS(2019) з лікування хронічної ішемії, що загрожує кінцівці, але в них наголошені обмеження, щодо застосування наведених рекомендацій у хворих на цукровий діабет в зв'язку з суттєвою різницею між захворюваннями периферичних артерій та ішемічною діабетичною стопою, що і спонукало нас продовжити початі дослідження.

Тому, вважаємо важливим диференційований підхід до застосування двох базових та двох похідних методів інтервенційної реваскуляризації. До базових відносять *хірургічну* та *рентгеноваскулярну* реваскуляризацію (ангіопластика). До похідних відносять *гібридну реваскуляризацію* (комбінування рентгеноваскулярної та хірургічної технік в межах одного втручання), а також *катетер-спрямований тромболізис* - застосування рентгеноваскулярної техніки для прицільного введення тромболітичних препаратів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана за планом роботи наукового відділу малоінвазивної хірургії Державної наукової установи "Науково-практичний

центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами і є фрагментами комплексних науково-дослідних робіт:

«Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій» 2014-2018рр. № держреєстрації № 0114U002120, з галузі знань 22 «Охорона дорів'я» за спеціальністю 222 “Медицина”.

«Оптимізація надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах «хірургії швидкого шляху» при окремих захворюваннях щитоподібної та прищитоподібних залоз, носоглотки, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, судин і суглобів, зокрема з використанням атомно-силової мікроскопії та із застосуванням методу преламінації для обробки імплантів» 2019-2021рр., № держреєстрації № 0119U00146 з галузі знань 22 «Охорона дорів'я» за спеціальність 222 “Медицина”.

**Мета.** Підвищити ефективність лікування хворих на цукровий діабет з ураженням артерій нижньої кінцівки шляхом удосконалення діагностично-лікувального алгоритму диференційованого застосування методик реваскуляризації.

**Завдання:**

1. Розробити критерії вибору методики реваскуляризації на підставі особливостей артеріальних уражень у хворих на ішемічну діабетичну стопу.
2. Дослідити ефективність ультразвукового дослідження в якості основного методу діагностики для вибору методики реваскуляризації.
3. Визначити особливості інтраопераційної тактики, для можливості застосування різних методик в межах одного втручання.

4. Розробити алгоритм диференційованого вибору методики реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Україні обгрунтовано вибір хірургічної методики реваскуляризації за даними ультразвукового дослідження кровотоку нижньої кінцівки у хворих на ішемічну діабетичну стопу, доведено інформативність УЗД, як основного методу дослідження артерій нижніх кінцівок при виборі методики реваскуляризації.

Удосконалено інформативність діагностики гемодинамічних порушень шляхом визначення критеріїв оцінки кровотоку, необхідних для вибору методики реваскуляризації, а саме, ділянки критичного порушення кровотоку, функціональної спроможності артерій притоку та артерій відтоку. Наявність УЗ-ознак порушень кровотоку вище, або нижче критичної ділянки, а саме двохфазний або монофазний характер доплерівської кривої, виявлення інших артеріальних ділянок, що суттєво змінюють параметри кровотоку, вважали ознаками мультифокального (багаторівневого) ураження.

Удосконалено алгоритм лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу за рахунок обгрунтування диференційованого застосування хірургічних методів реваскуляризації. Доведено ефективність ендovasкулярної методики при більшості оклюзійно-стенотичних змін артерій, особливо при ураженнях артерій дрібного калібру та багатопверхових ураженнях, можливості спрямованого відновлення кровотоку. Виявлення подовжених оклюзій та резистентних оклюзій є показанням до хірургічної реваскуляризації. Комбінація подовжених/ригідних оклюзій та мультифокальних артеріальних уражень є показанням до гібридної реваскуляризації.

Удосконалено методику виконання гібридної операції (патент України на корисну модель №130517 «Спосіб гібридного лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок»)

Доведено, що дотримання ангіосомної концепції при виконанні рентгенендоваскулярних та гібридних методик реваскуляризації підвищує їх

ефективність у хворих на ішемічну діабетичну стопу. Виконання реваскуляризації відповідно ангіосомній концепції дозволяє спрямувати кровоток безпосередньо до найбільш ураженої ділянки стопи.

Доведено ефективність часткової – а саме, проксимальної – реваскуляризації при мультифокальних ураженнях, за умови достатньої колатеральної компенсації кровотоку стопи.

### **Практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Ультразвукове дослідження дозволяє прогнозувати можливість рентгенендоваскулярного втручання, а в сумнівних випадках необхідно включати в операційну бригаду судинного хірурга для виконання реваскуляризації в межах одного втручання.

Пріоритетною методикою у хворих на цукровий діабет є ендovasкулярна реваскуляризація, яка є ефективною при більшості уражень артерій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет. Подовжені оклюзії є показанням до хірургічної реваскуляризації. Комбінація подовжених оклюзій та мультифокальних артеріальних уражень є показанням до гібридної реваскуляризації.

Впроваджено спосіб гібридного лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок, включає створення венозного порту, шляхом накладання анастомозу вільного кінця аутовени в артеріотомний відділ артерії після відкритої ендартеректомії для проведення через венозний порт інтрадіусера з катетером для дистальної і/або проксимальної ангіопластики на пульсуючому кровотоку з наступним закриттям порту шляхом його лігування (патент на корисну модель UA 130517 U МПК (2018.01) A61B 17/00 від 10.12.2018)

Під час ендovasкулярної реваскуляризації доцільно дотримуватись ангіосомної концепції.

При мультифокальних (багаторівневих) ураженнях може бути ефективною часткова – проксимальна - реваскуляризація, за умови достатньої колатеральної компенсації.

**Особистий внесок.** Здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Самостійно обстежено 52% пацієнтів до операції, проліковано та прооперовано 34% пацієнтів, проведено активний післяопераційний моніторинг 100% пацієнтів. Написані всі розділи дисертації. Проведено аналіз і узагальнення результатів дослідження, проведено статистичний аналіз, сформульовано усі положення і висновки. У більшості публікацій, виконаних у співавторстві, основні ідеї та розробки належать автору.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено та обговорено на: науково-практичній конференції «Сухаревські читання». «Судинна хірургія, флебологія та ангіологія в епоху COVID-19» 9-10 вересня 2021р., м.Київ., доповідь; науково-практичній конференції із міжнародною участю «Сучасні технології в хірургічному лікуванні захворювання судин. Мультидисциплінарний підхід» 21-22 жовтня 2021р., м.Київ., доповідь; науково-практичній конференції PAIRS-2020. Largest Endovascular and Interventional Radiology Conference in the Middle East. Feb.26-29, 2020. Dubai, United Arab Emirates. Постерна доповідь.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, що відображають основний зміст дисертаційної роботи:

- з них 3 у фахових періодичних наукових виданнях, затверджених МОН України
- з них 2 статті у фахових виданнях країн Європейського Союзу.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (205 найменувань, з них кирилицею – , латиницею – 197) та додатків. Роботу викладено на 173 сторінках, проілюстровано 42 рисунками та 20 таблицями.

## **РОЗДІЛ I. Огляд літератури.**

### **1.1 Оклюзійно-стенотичні ураження артерій.**

Згідно визначення, **захворювання периферичних артерій** (в світовій літературі PAD - peripheral arterial diseases) обструктивне атеросклеротичне захворювання судин з клінічними симптомами, ознаками або аномаліями при неінвазивній оцінці судин, що призводять до порушення кровообігу в одній чи більше кінцівках.

Замість раніше поширеного терміна критична ішемія нижньої кінцівки (CLI - critical limb ischemia) [1] в 2019р. запропоновано Європейською спілкою судинних хірургів запропоновано термін *“хронічна ішемія, що загрожує нижній кінцівці”* (CLTI - chronic limb-threatening ischemia), як визначення фінальна стадія захворювань периферичних артерій .

#### **1.1.2 Епідеміологія.**

Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок є частою віковою патологією, що суттєво погіршує якість життя та призводить до інвалідизації людей, старших за 50 років[2–4]. В межах дослідження PARTNERS за 2001р. [5] щодо захворювань периферичних артерій було обстежено 6979 осіб старше 50 років в 320 закладах США. Захворювання периферичних артерій були виявлені у 1865 хворих, що складає 29% від кількості обстежених. Із 1865 хворих більше 80% мали клінічні ознаки захворювання периферичних артерій, але лише 49% були обстежені своїми лікарями та мали відповідний діагноз.

#### **1.1.3 Фактори ризику.**

**Цукровий діабет.** Цукровий діабет підвищує вигогідність розвитку захворювань периферичних артерій. Цей ризик зростає відповідно тривалості діабету в анамнезі у хворих. Пацієнти з цукровим діабетом мають значно вищий ризик ампутації

Захворювання периферичних артерій у хворих на цукровий діабет зустрічається в 2 – 2,5 рази частіше, ніж у пацієнтів відповідного віку без цукрового діабета [6–10].

Ураження артерій нижніх кінцівок атеросклерозом в поєднанні з цукровим діабетом залишається основною причиною нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок [11].

**Паління.** Роль паління в атерогенезі вивчена достатньо ретельно і має статистичні підтвердження. Вибірковий вплив нікотину на N-холінорецептори запускає низку ланцюгових реакцій, що призводить до деструктивним змінам артеріальної стінки та виникненню атеросклеротичної бляшки [12–17].

**Гіперхолістеринемія.** Вплив гіперхолестеринемії на атерогенез вважається доведеним [18–22]. Однак роль ліпопротеїдів низької та високої щільності в ланках розвитку атеросклеротичної бляшки поки що чітко не визначена [23].

#### **1.1.4 Атерогенез**

Атерогенез – повільно прогресуючий процес мультифокального пошкодження структури стінки великих та середніх артерій, що призводить до утворення атеросклеротичної бляшки [24–29].

**Розвиток атеросклеротичної бляшки.** Атеросклеротична бляшка – проходить 3 стадії розвитку: 1 - ініціація, 2 – прогресування, 3 – ускладнення [30]. Клінічна симптоматика з'являється на 3 стадії.

Патогенетичні зміни артеріальної стінки пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, активація та адгезія моноцитів і макрофагів, локальний окислювальний стрес, відкладання ліпідів, посилений синтез позаклітинного матриксу, міграція та проліферація гладких м'язових клітин та неоваскуляризація бляшки [31].

**Теорії атерогенезу.** На сьогодні існують три провідні теорії щодо рушійних сил атерогенезу:

1. Теорія «масивного транспорту» робить акцент на проникнення біоактивних речовин, в т.ч. ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), із циркулюючої крові в ендотеліоцити судинної стінки внаслідок тривалого контакту крові та ендотелію.

2. Теорія «зсувного тиску» (*shear stress theory*) - відповідь структур судинної стінки на вплив механічних сил, спричинених потоком крові [32–38].

3. Теорія запалення артеріальної стінки. Фактор запалення пояснює низку закономірностей атерогенезу, в т.ч. тромботичні ускладнення на певному етапі розвитку бляшки [31,39–42].

*Зсувний тиск (shear stress)* - сила потоку крові, що направлена вздовж судини. За умов нормального функціонування ендотеліоцитів та міоцитів, структура артеріальної стінки та властивості інтими є пристосованими до гемодинамічних умов і не допускають утворення перешкод для гемодинаміки.

При підвищенні тиску крові стимулюються механорецептори стінки судини, що призводить до збільшення продукції ендотеліоцитами NO та простагліну.

Це викликає розширення судини, зниження тиску на стінку, збільшення об'ємного кровотоку. Хронічні зміни гемодинамічних характеристик потоку крові призводять до виснаження ендотеліоцитів з порушенням їх функцій, а також виснаження гладких м'язових клітин артеріальної стінки.

Знижується продукція вазоділататорів – NO та простагліну - втрачається здатність міоцитів до скорочення, знижується продукція еластану. Артеріальна стінка втрачає здатність реагувати на зміну тиску розширенням або звуженням просвіту. Внаслідок цього, при підвищенні тиску і відсутності реакції судини підвищуються *shear stress forces* на стінку судини, відбувається її пошкодження, виникають інтрамуральні крововиливи, некробіоз ендотеліальних клітин та міоцитів, міграція макрофагів до вогнища запалення артеріальної стінки. Зміцнення пошкодженої стінки відбувається шляхом її потовщення за рахунок сполучної тканини, яка продукується фібробластами, частково трансформованими з гладких м'язових клітин.



Наступним етапом відбувається формування бляшки із колагену, ліпопротеїнів, протеогліканів, кальцію.

Переважає локалізація атеросклеротичної бляшки - розгалуження артерій, місця звуження або вигин артерії, тобто, місць, найбільш вразливих для shear stress [43, 44, 45,46].

**Типи атеросклеротичних бляшок.** За морфологічною класифікацією атеросклеротичних уражень виділяють 6 типів бляшок (Таб.1.1) Із них, з боку гемодинаміки, мають значення IV-VI типи [47].

*Таб.1.1 Типи атеросклеротичних уражень за даними Комітету з ураження судин Ради з питань атеросклерозу, Американська асоціація серця*

Тип бляшки	Характеристика бляшки
I	Потовщення інтими, макрофаги, ізольовані пінопластові клітини
II “Жировий прошарок”	Накопичення внутрішньоклітинних ліпідів в макрофагах та клітинах гладких м’язів
III	Як і вище, продовжується відкладення позаклітинних ліпідів та сполучної тканини
IV, “Атерома”	Велике позаклітинне ліпідне ядро; запальна клітинна інфільтрація, включаючи макрофаги, пінні клітини та Т-клітини
Va	Атерома з фіброзним шаром
Vb	Атерома з великою кальцифікацією в ліпідному ядрі або в іншому місці ураження
Vc	Фіброзна атерома або організований настінний тромб з мінімальним або відсутнім ліпідним компонентом

Переважна більшість досліджень з приводу атерогенезу виконана під час вивчення коронарних артерій. Так само ці процеси перебігають в артеріях нижніх кінцівок. Результати досліджень Zimmermann et al. доводять, що за структурою атеросклеротичні бляшки різних локалізацій суттєво не відрізняються і використання результатів досліджень коронарних судин, є достатньо коректним [48].

## **1.2. Діабетична стопа.**

*Діабетична стопа*, (Diabetic Foot). за визначенням Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи, це інфекція, виразка або руйнування тканин стопи, пов'язані з невропатією та / або захворювання периферичних артерій в нижніх кінцівках людини з цукровим діабетом в анамнезі.

*Діабетична нейропатія*, наявність симптомів або ознак нервової дисфункції у людини з цукровим діабетом в анамнезі *після виключення інших причин*.

### **1.2.1 Епідеміологія.**

**Цукровий діабет.** Кількість хворих на цукровий діабет, згідно звіту ВООЗ на 2016 рік, в Україні складає 9,1 % і має тенденцію до зростання, як у нас, так і в усьому світі [49]. Цукровий діабет та його ускладнення на сьогодні є однією з найбільш небезпечних нозологій, як самостійно, так і в якості фонові патології, що погіршує перебіг багатьох інших хвороб [50–55]

**Діабетична стопа.** Загальновизнана ймовірність ризику виникнення трофічних виразок стопи у хворих на цукровий діабет 25% [11], за результатами деяких досліджень може досягати 34% [56].

За даними Міжнародної діабетичної федерації, щорічно трофічні виразки стопи виникають у 9.1 млн із 26.1 млн хворих на цукровий діабет в світі [57].

За наявності нормального кровотоку, пошкодження та руйнування тканин стопи в стопі відбувається внаслідок нейропатії, нейроартропатії (стопа Шарко),

розвитку інфекції. Основними напрямками лікування, відповідно, будуть боротьба з інфекцією, корекція деформацій стопи, лікування нейропатії.

Захворювання периферичних артерій у хворина цукровий діабет радикально змінює перебіг хвороби та її прояви і потребує іншої стратегії лікування [58,59]

**Ішемічна діабетична стопа.** Поняття «ішемічна діабетична стопа», вживане в світових наукових англомовних джерелах [60] означає трофічні зміни стопи та гомілки внаслідок поєднання цукрового діабету та ішемії.

Наявність чи відсутність ішемічного компоненту у хворих на діабетичну стопу докорінно змінює прогноз перебігу хвороби та підхід до її лікування [23].

Згідно дослідженню EURODIAL, діабетична трофічні зміни стопи з захворюваннями периферичних артерій та без них відрізняються за клінічними характеристиками, результатом та предикторами результату. Враховуючи різну патофізіологію та лікування виразок при наявності захворювань периферичних артерій та без них, слід визначити ішемічну діабетичну стопу та діабетичну стопу без ішемії як два окремих стани [11], що відрізняються за патофізіологією, патогенезом, клінічними проявами та тактикою лікування [61].

Хворі на цукровий діабет схильні до захворювань периферичних артерій в 2.5 разів більше в порівнянні з людьми того ж віку без діабету [62].

Щодо захворювань периферичних артерій у хворих на діабетичну стопу та їх внеску в розвиток трофічних порушень дані суттєво відрізняються.

Міжнародна робоча група з діабетичної стопи (IWGDF), спираючись на 2 дослідження [63], [64], надає такі дані: біля 50% хворих на діабетичну стопу мають оклюзійно-стенотичні ураження периферійних артерій [65]. Дослідження містять дані про 1229 (мультицентрове) та 247 пацієнтів відповідно. Захворювання периферичних артерій було діагностовано по відсутності пульсації на 2 артеріях стопи або по КПП<0,9.

Лікування діабетичної стопи не може бути успішним, якщо ігнорувати судинну складову патогенезу[66–70]. Ураження артерій при цукровому діабеті

потребує не корекції стратегії, а принципово іншого підходу до комплексного лікування, ключовою ланкою якої є реваскуляризація [71].

В когортному дослідженні E.Faglia et al.[72] 567 діабетикам з ознаками критичної ішемії стопи (трофічні порушення, біль спокою) була виконана ангиографія. За її результатами із 567 лише 3 хворих не мали гемодинамічно значущих (>50% просвіту) стенозів артерій нижніх кінцівок.

Ішемічна діабетична стопа має характерні патоморфологічні зміни, клінічні прояви та перебіг, які не тотожні простому додаванню діабетичних змін стопи до атеросклерозу.

Алгоритм для ішемічної діабетичної стопи та алгоритм лікування захворювань периферичних артерій (група виключення в наведеній роботі) мають бути різними починаючи з первинного огляду пацієнта.

### **1.2.2 Біполярний підхід до ішемічної діабетичної стопи.**

В світовій літературі та практичній медицині є два полярних погляди на проблему ішемічної діабетичної стопи: з боку цукрового діабету та з боку атеросклерозу.

Якщо розглядати ішемічну діабетичну стопу як ускладнення цукрового діабету, захворювання периферичних артерій є ще одним фактором ризику щодо діабетичної стопи. Ішемічна діабетична стопа є однією з форм діабетичної стопи, яка обтяжує перебіг діабету та підвищує ризик ампутації [73].

Існування подвійного підходу до однієї патології обумовлює невизначеність алгоритму діагностики та лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу.

Частина пацієнтів проходить лікування у хірургів та ендокринологів, які нерідко недооцінюють значення ішемічного компонента та важливість реваскуляризації. Це призводить до невчасного виявлення оклюзійно-стенотичних уражень артерій нижньої кінцівки, застосування реваскуляризації на найважчих стадіях діабетичної стопи або навіть до первинних ампутацій, великих або малих.

Інша частина пацієнтів потрапляє до судинних хірургів, які не приділяють належної уваги цукровому діабету і займаються лікуванням суто судинної складової діабетичної стопи [73].

На наш погляд, ішемічна діабетична стопа є окремою нозологією, з власними патогенезом, клінічними проявами, алгоритмом діагностики та стратегією лікування [74].

### **1.3 Фатальні ускладнення: ампутації та летальність**

Відповідно Рекомендаціям Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (2019), *ампутацією* вважається резекція сегменту кінцівки, що проходить через кістку або суглоб. Відповідно, *великою ампутацією* (major amputation) - резекція сегменту кінцівки, рівень якої вище кісточки [65].

За даними США та низки європейських країн, серед великих нетравматичних ампутацій ампутації у хворих на цукровий діабет складають 45-70% [75, 30, 76, 77].

З них при поєднанні цукрового діабета і захворювань периферичних артерій складає 37-47% від всіх ампутацій, без діабета – 16,2%-22,1%. [61].

В 2010р. були опубліковані результати мультицентрового рандомізованого дослідження BASIL [78]. Проведено аналіз результатів 3-річного моніторингу 452 пацієнтів із 27 клінік Великобританії. Відкритих втручань було виконано 228, ендovasкулярних - 224. До кінця терміну спостереження 172 пацієнта (38%) уникли великої ампутації та 202 (45%) залишились живими незалежно від застосованої методики. Привертає увагу, що лише 30 (15%) пацієнтів продовжували жити більше 3 років після ампутації, що підкреслює важливість рятування кінцівки для збереження життя пацієнта. Протягом 2 років залишались живими 50-90% пацієнтів, в залежності від наявності факторів ризику: похилий вік, надлишкова вага, цукровий діабет, ниркова недостатність, ураження артерій нижче коліна тощо. Автори дослідження наголошують на необхідності диференційованого підходу до вибору методики ревазуляризації з урахуванням факторів ризику.

Після великих ампутацій середня тривалість життя у 50% за деякими даними лише 2 роки, а 5-річна смертність складає 40-90% [79]

Одне з останніх досліджень [80] наводить наступні дані: після великої ампутації з приводу ішемічної діабетичної стопи виживання протягом 1 року складало 41,7%, протягом 5 років – 8,3%.

#### **1.4 Особливості ішемічної діабетичної стопи.**

##### **1.4.1. Загальні особливості.**

У хворих на цукровий діабет оклюзійно-стенотичні ураження мають низку особливостей, що впливають на перебіг та є важливими при виборі тактики лікування [65].

- Більш молодий вік пацієнтів;
- Більш характерний медіакальциноз;
- Гірше розвиваються колатералі;
- Швидший розвиток з вищим ризиком ампутації.
- Ураження більш поширені за локалізацією;
- Мультисегментарні та двобічні;
- Страждають переважно артерії гомілки та стопи;

##### **1.4.2 Клінічні особливості.**

На розвиток та клінічні прояви ішемії при діабетичній ішемічній стопі, на відміну від хронічних захворювань артерій без цукрового діабету, суттєво впливають інфекція та нейропатія, що прискорюють руйнування тканин стопи [23].

##### **1.4.3 Особливості ураження артерій**

**Локалізація.** Оклюзійно-стенотичні зміни артерій при цукровому діабеті мають характерну локалізацію. Згідно даним літератури артеріальні ураження при цукровому діабеті в 74% локалізуються в артеріях гомілки та стопи [81].

За нашими даними, гемодинамічно значущі ураження артерій гомілки та стопи мали місце 83.33% випадків [82].

**Медіакальциноз** артеріальної стінки характерний для діабетичних уражень артеріальної стінки і також є наслідком нейропатії. В нормі клітини гладких м'язів судин під впливом симпатичної іннервації виробляють інгібітори поглинання та утримання кальцію. При діабетичній нейропатії пошкодження симпатичних нервів пригнічує синтез інгібіторів кальцифікації та сприяє відкладенню кальцію в середньому шарі артеріальної стінки [83].

**Залежність розвитку діабетичної нейропатії від ішемії.** У когортному дослідженні E. Faglia та співавт. [72] було проведено ангіографію 564 діабетикам з ознаками критичної ішемії стопи (трофічні розлади, біль у спокої). За її результатами, з 564 лише у 3 хворих не було гемодинамічно значущих (> 50% просвіту) стенозів артерій нижніх кінцівок.

Таким чином, нейропатія сприяє розвитку уражень артерій, а ішемія посилює нейропатію. Виникає замкнене патогенетичне коло, що веде до прогресування ішемічної діабетичної стопи [84–86].

**Інфікування артеріальної стінки.** Дослідження ампутованих артерій кінцівок показали інфікування атеросклеротичних бляшок, набагато ближчих до зони трофічних уражень стопи і гомілки.

Автори припускають, що приєднання бактеріальної інфекції стінок артерій або атеросклеротичних бляшок може бути синергетичним фактором, що погіршує перебіг захворювання і призводить до швидшої ампутації кінцівки [87].

**Мікроангіопатія:** Цукровий діабет характеризується патологічними змінами потовщення артеріол та капілярів, що є ще одним фактором, що погіршує трофіку тканини стопи та прискорює розвиток некротичних змін [88–92].

Ураження дрібних судин не впливає на ризик ампутації, але суттєво збільшує терміни загоєння деструктивних змін [93].

#### **1.4.4. Нейропатія.**

Одним із провідних факторів розвитку діабетичної ішемічної стопи, крім згаданих вище, є діабетична нейропатія [94–98]. Загальними наслідками невропатії є відсутність болю, зниження місцевої реакції тканин, порушення поведінкової реакції людини на пошкодження тканин. Нейропатія безпосередньо впливає на патологічні зміни в артеріальній стінці. Діабетичне пошкодження вегетативної іннервації артеріальної стінки викликає дисфункцію міоцитів, їх перетворення в клітини сполучної тканини, заміщення міоцитів сполучною тканиною, що призводить до утворення атеросклеротичних бляшок [99].

Внаслідок діабетичної нейропатії інтенсивність больового синдрому у хворих на цукровий діабет не завжди відповідає важкості ішемії. Руйнування тканин інколи може проходити непомітно для пацієнта навіть при наявності візуальних ознак омертвіння тканин.

#### **1.4.5 Інфекція стопи:**

Патологічний стан, спричинений інвазією та розмноженням мікроорганізмів у тканинах господаря, що супроводжується руйнуванням тканин та / або реакцією запальної реакції [100–108]. Класифікація клінічних проявів та важкості діабетичної інфекції стопи, рекомендована на сьогодні для практичного застосування є IDSA/IWGDF [65].

#### **1.4.6 Темпи розвитку ішемічної діабетичної стопи.**

Поєднання провідних чинників ішемічної діабетичної стопи – ішемії, інфекції та нейропатії – створює умови для швидкої деструкції тканин стопи. Темпи прогресування набагато швидші, ніж при захворюваннях периферичних артерій без цукрового діабету. Терміни від появи перших симптомів до втрати кінцівки, а інколи і смерті пацієнта, можуть бути настільки короткими, що деякі фахівці застосовують термін *diabetic foot attack* – «напад діабетичної стопи» [60]. Цей термін підкреслює необхідність ідентифікувати пацієнтів, яким потрібна термінова допомога, нагадуючи, що «час - це тканина» («time is issue»)[44].



Важка форма діабетичної стопи з швидко прогресуючими некрозами потребує термінової операції: видалення усіх некротичних тканин, санація осередків гнійного запалення, адекватне лікування антибіотиками. Ішемічна складова нападу діабетичної стопи вимагає термінової реваскуляризації. Так само потребує невідкладного втручання гостра нейроартропатія Шарко, ознаки якої також вважаються атиповими проявами нападу діабетичної стопи [60].

### **1.5 Класифікації.**

Правильна оцінка тяжкості ураження тканин з урахуванням впливу провідних патогенетичних факторів є необхідною для ефективного лікування та, відповідно, вимагає детальної класифікації.

На практиці одночасно застосовують декілька класифікаційних систем, залежно від пріоритетного підходу лікаря або клініки.

Паралельне використання декількох класифікаційних систем перешкоджає розробці оптимальних алгоритмів лікування для пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок [23].

#### **1.5.1 Класифікація захворювань периферичних артерій**

Найпоширеніші щодо діагностики захворювань периферичних артерій класифікації - Фонтейна та Резерфорда, в яких наведені основні клінічні прояви за ступенем важкості.

Провідним симптомом захворювань периферичних артерій без діабету є переміжна кульгавість. Трофічні розлади стопи вважаються ознаками останніх стадій перед загрозою втрати кінцівки.

#### **Хронічна артеріальна ішемія**

##### **Fontain classification.**

I ст. Асимптоматична. Неповна артеріальна оклюзія .

II ст. Помірна переміжна кульгавість.

III ст. Переміжна кульгавість на дистанції < 200 м

IIб. Переміжна кульгавість на дистанції > 200 м

III ст. Біль спокою, переважно в стопах.

IV ст. Некрози та/чи гангрена кінцівки.

Класифікація базується на суб'єктивній оцінці пацієнтом больового синдрому, некротичні зміни вважаються останніми стадіями хронічної ішемії стопи.

Класифікація Рутерфорда (Таб.1.2) подібна за принципом, але в якості об'єктивного критерію використовує кісточно-плечовий індекс та розділяє 2 рівня трофічних порушень [109].

Таб.1.2 Клінічні категорії хронічної ішемії кінцівки (Rutherford)[109]

Ступінь	Категорія	Клінічні дані
0	0	Асимптомна – немає гемодинамічних ознак оклюзивних хвороб
	1	Незначна кульгавість (>200м)
I	2	Помірна кульгавість (50-200м)
	3	Важка кульгавість (<50м)
II	4	Біль спокою
III	5	Вогнищеві некрози або невеликі трофічні виразки на тлі дифузної ішемії стопи. Рівень обмежений пальцями.
	6	Некрози та трофічні виразки вище рівня пальців. Незворотні порушення функції стопи.

### 1.5.2 Діабетична стопа.

Сучасні класифікації діабетичної стопи, рекомендовані Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи (IWGDF) – класифікації **SYNBAD**, **IWGDF/IDSA** та **WiFi** [65].

Класифікація SINBAD (Таб 1.3) рекомендована для оцінки тяжкості трофічних розладів.

Класифікаційна система **WiFi** (Таб.1.4) була створена в 2014р для детальної оцінки трофічних порушень і рекомендована для комплексної оцінки ступеню ураження та визначення перспективи лікування [110]. Складові WiFi system: Wound, Ischemia, Foot infection - рана, ішемія, інфекція стопи.

Таб. 1.3 Класифікація SINBAD .

Категорія	Визначення	Бал
Місце	Передній відділ стопи	0
	Середній або задній відділ стопи	1
Ішемія	Кровоток стопи збережено. Пальпується пульс принаймні на одній артерії	0
	Клінічні докази зменшення кровотоку в стопі	1
Нейропатія	Захисна чутливість збережена	0
	Захисна чутливість втрачена	1
Бактеріальна інфекція	Немає	0
	Є	1
Площа деструкції тканин	<1 см	0
	> 1 см	1
Глибина деструкції тканин	Обмежена шкірою та підшкірною клітковиною	0
	Виразка досягає м'язів, сухожилів або глибше	1
Загалом		6

Таб. 1.4 Класифікація WIFi

1.4.1 Рана (W – wound)

Ступінь рани	Діабетична виразка стопи (DFU)	Гангрена
0	Немає виразки	Гангрени немає
	<i>Клінічний опис: ішемічний біль у спокої (вимагає типових симптомів - ішемія 3 ступеня); немає рани.</i>	
1	Дрібна, неглибока виразка на дистальній ніжці або стопі; немає відкритої кістки, крім обмеженої дистальної фаланги	Гангрени немає
	<i>Клінічний опис: незначна втрата тканин. Можна врятувати за допомогою простої ампутації 1 або 2 пальців або пластикою шкіри.</i>	
2	Більш глибока виразка з відкритою кісткою, суглобом або сухожилля; як правило, не включаючи п'яту; неглибока виразка п'яти, без залучення п'яти	Гангренозні зміни обмежені пальцями
	<i>Клінічний опис: велика втрата тканин, яка може бути усунена за допомогою множинних (<math>\geq 3</math>) ампутацій пальців або стандартною трансметатарзальною ампутацією (ТМА) <math>\pm</math> пластика шкіри.</i>	

Ступінь рани	Діабетична виразка стопи (DFU)	Гангрена
3	Велика глибока виразка з ураженням передньої частини стопи та/або середньої частини стопи; глибока виразка п'яти на всю товщину $\pm$ ураження п'яткової кістки	Велика гангрена, що вражає передню та /або середню частину стопи; некроз п'яти на всю товщину $\pm$ ураження п'яткової кістки
<i>Клінічний опис: велика втрата тканин, яка може бути врятована лише за допомогою складної реконструкції стопи або нетрадиційного ТМА (Шопара або Лісфранк); покриття клаптя або складне лікування рани, необхідне для великих дефектів м'яких тканин</i>		

#### 1.4.2 Ішемія (I – ischemia)

Ступінь ішемії	Кісточно-плечовий індекс	Систолічний тиск на рівні кісточки (мм рт. ст.)	Парціальний тиск кисню TcPO <sub>2</sub>
00	$\geq 0.80$	$>100$	$\geq 60$
11	0.6-0.79	70-100	40-59
22	0.4-0.59	50-70	30-39
33	$\leq 0.39$	$<50$	$<30$

#### 1.4.3 Інфекція стопи (FI – foot infection).

Ступені	Клінічні прояви
0	Симптомів або ознак інфекції немає Присутній інфекція, що визначається наявністю принаймні 2 із наступних предметів: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Місцевий набряк або ущільнення</li> <li>• Еритема <math>&gt;</math> від 0,5 до <math>\leq 2</math> см навколо виразки</li> <li>• Місцева ніжність або біль</li> <li>• Місцеве тепло</li> <li>• Гнійні виділення (густі, непрозорі, білі або кров'яністі)</li> </ul>
1	Місцева інфекція, що охоплює тільки шкіру та підшкірну клітковину (без участі глибших тканин і без системних ознак, як описано нижче). Виключити інші причини запальної реакції шкіри (наприклад, травма, подагра, гостра нейро-остеоартропатія Шарко, перелом, тромбоз, венозний застій)
2	Місцева інфекція (як описано вище) з еритемою $> 2$ см або із залученням структур глибше шкіри та підшкірної клітковини (наприклад, абсцес, остеомієліт, септичний артрит, фасціїт) та немає ознак системної запальної реакції (як описано нижче)

Ступені	Клінічні прояви
3	<p>Місцева інфекція (як описано вище) з ознаками системної запальної реакції (SIRS), що проявляється двома або більше наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Температура &gt; 38°C або &lt;36°C</li> <li>• ЧСС &gt; 90 ударів/хв</li> <li>• Частота дихання &gt; 20/хв або PaCO<sub>2</sub> &lt;32 мм рт</li> <li>• Кількість лейкоцитів &gt; 12 000 або &lt;4000 куб/мм або 10% незрілих форм</li> </ul>

### **1.5.3 Клінічне значення класифікацій.**

Невелика за розмірами неінфікована трофічна виразка за класифікацією WIFi набирає 0-1 бали на відміну від класифікації Фонтейна, згідно з якою будь які трофічні зміни відповідають IV стадії, найбільш важкій.

Провідним патогенетичним фактором захворювань периферичних артерій є ішемія, тому хірургічна реваскуляризація - основний спосіб порятунку кінцівки.

Ішемічна діабетична стопа є наслідком поєднання декількох чинників, тому при ішемічній діабетичній стопі реваскуляризація стопи є складовою комплексного лікування на відміну від захворювань периферичних артерій.

Для збереження кінцівки необхідні також адекватне та своєчасна санація, контроль інфекції, розвантаження уражених частин стопи, збереження активної опорної функції стопи.

Коректний вибір класифікацій для визначення ступеню важкості та особливостей ураження стопи допомагає обрати оптимальну стратегію лікування.

## **1.6 Реваскуляризація**

За терміном «реваскуляризація» в нашому дослідженні ми розуміємо відновлення кровотоку в артеріях інтервенційними методами.

### **1.6.1 Актуальність реваскуляризації.**

Застосування реваскуляризації дозволяє значно покращити результати лікування хворих на діабетичну стопу. Збереження кінцівки після реваскуляризації протягом 1 року складає 78-85% в порівнянні з 54% у хворих, що лікувались консервативно [111].

При порівнянні результатів успішних ангіопластик з результатами неуспішних спроб отримано наступні дані: протягом року частка великих ампутацій склала 3,9% після ангіопластики проти 24,1% без неї, загоєння ран – 53,7% проти 20,7% відповідно [112].

Поширення реваскуляризаційних процедур дозволило суттєво знизити кількість первинних високих ампутацій [113, 114, 115]. В Великобританії, наприклад, реваскуляризацій виконується в 5,4 рази більше, ніж ампутацій [116].

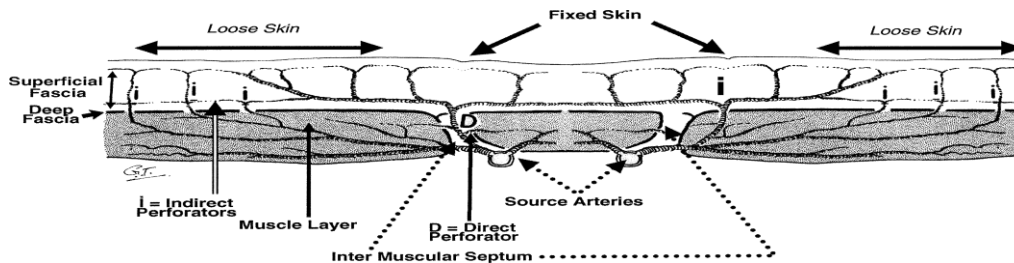
Однак, хірургічні методики реваскуляризації у хворих на діабетичну стопу застосовують значно рідше, ніж того потребує стан кінцівки. За даними 14 європейських центрів лікування діабетичної стопи, опублікованих в дослідженні EURODIAL, у хворих на цукровий діабет з ішемічними ураженнями нижніх кінцівок ангіографія була виконана лише в 54% (14 - 86%), а реваскуляризація - лише в 43% [63]. Серед основних причин – поширені некротичні зміни стопи та важкий соматичний стан пацієнта.

### **1.6.2 Задачі реваскуляризації при ішемічній діабетичній стопі.**

При виконанні реваскуляризації у хворого на діабетичну стопу слід намагатись відновити кровоток принаймні по одній з артерій стопи, бажано, по тій, що постачає уражену ділянку [65]. Спрямувати кровоток до ураженої ділянки (wound-related revascularization) є можливим завдяки ангіосомній концепції.

### **1.6.3 Ангіосомна концепція.**

Ангіосомна концепція тіла (Рис.1.1) полягає в анатомо-фізіологічних закономірностях кровопостачання певних ділянок шкіри та підшкірної клітковини через гілки магістральних артерій, що перфорують поверхневу фасцію тіла [117].



*Рис. 1.1 G.I.Taylor, J.H.Palmer. 1987р  
«Судинні території (ангіосоми) тіла: експериментальні  
дослідження та клінічне застосування» П11711*

Дослідження Attinger et al. [118] окремо дослідили закономірності кровопостачання гомілки та стопи. Ангіосомна мапа складається з 6 ділянок шкіри та підшкірної клітковини, які живляться 6 гілками, що відходять від 3 магістральних артерій гомілки та перфоруєть фасції гомілки. Між двома сусідніми артеріями, що перфоруєть фасцію, існує одна комунікантна гілка.

Відновити живлення певної ділянки можна шляхом реваскуляризації відповідної магістральної артерії або артерії, що кровопостачає іншу ділянку, але має колатералі до ураженої. В усіх випадках має відновитись кровоток в ангіосомі.

Дотримання ангіосомної концепції дозволяє прицільно відновити кровоток в найбільш уражених ділянках [119], що є особливо актуальним для хворих на діабетичну стопу. Урахування ангіосомної карти гомілки та стопи значно підвищує ефективність реваскуляризації [120], підвищує ймовірність безампутаційної виживаності кінцівки та покращує загоєння трофічних уражень у пацієнтів з ішемічною діабетичною стопою [121,110, 120].

Більшу ефективність прямої ангіосомної реваскуляризації в порівнянні з непрямою доводять результати мета-аналізів [122,117].

На противагу даним на користь ангіосомної концепції, результати досліджень F.Fiordaliso та ін. [93] вказують на однакову ефективність ангіосомної та неангіосомної реваскуляризації щодо покращення капілярного кровотоку.

#### **1.6.4 Методики реваскуляризації.**

На сьогодні існують дві базові та дві похідні методики реваскуляризації.

До базових інтервенційних методик реваскуляризації відносять **хірургічну** реваскуляризацію (open vascular surgery, bypass surgery) та **рентгенендоваскулярну** реваскуляризацію (angioplasty).

**Гібридною** (або гібридною ендоваскулярною) [123] реваскуляризацією називають комбінування рентгенендоваскулярної та хірургічної методик в межах одного втручання .

**Катетер-спрямований тромболізис** – це застосування рентгенендоваскулярної техніки для прицільного введення тромболітичних препаратів.

**Рентгенендоваскулярна реваскуляризація – ангіопластика.** Згідно визначенню, наведеному в Рекомендаціях IWGDF 2019, *ангіопластика* - це ендоваскулярна техніка , що використовується для відновлення прохідності артерії шляхом черезшкірних транслюмінальних [124] (тобто, всередині просвіту судини) або субінтимальних процедур [65].

Ендоваскулярні втручання набувають в світі все більшого поширення завдяки мініінвазивності, збільшення досвіду їх застосування лікарями та розвитку технологій. Наприклад, в Данії з 2002 по 2014рр. відсоток ангіопластик серед всіх реваскуляризацій збільшився з 51,2% до 72,3% [125].

Ендоваскулярні методики на сьогодні дозволяють відновити кровоток в подошовній артеріальній дузі та дрібних артеріях стопи [126–132].

Тому у пацієнтів з ішемічною діабетичною стопою ангіопластика є методикою вибору [133] – “Angioplasty is the first choice”. Однак, від біомеханічних властивостей атеросклеротичної бляшки безпосередньо залежить ефективність реваскуляризації [134]. Ригідні (фіброзні чи кальциновані) або еластичні бляшки обмежують ефективність ангіопластики. Еластичні бляшки вважаються показаннями для стентування [135–143], ригідні – до хірургічної реваскуляризації. Крім того, обмеження ендоваскулярних втручань пов’язані з анатомічною специфікою уражень та питаннями тривалості ефекту [144,145].



Окремим проблемним питанням є завершення ендovasкулярного втручання. Традиційним методом гемостазу є тимчасове притискання місця пункції з подальшим накладанням пов'язки, що давить. До недоліків такого метода можна віднести суворі обмеження рухової активності, високий ризик кровотечі з місця пункції або формування псевдоаневризми. Ці недоліки, а також збільшення розміру пункційного отвору внаслідок розвитку ендovasкулярних технологій – наприклад, виникнення методики протезування аорти – підштовхнули до розробки пристроїв для закриття отвору в стегновій артерії типу Angio-seal, Perclose, Starclose [146], Prostar XL[124].

### **Хірургічна реваскуляризація.**

Хірургічна реваскуляризація є традиційною методикою лікування захворювань периферичних артерій з доведеною ефективністю.

Особливостями хірургічної реваскуляризації у хворих на цукровий діабет є необхідність втручання на артеріях гомілки та стопи.

Крім поширених в судинній хірургії операцій, таких, як стегново-підколінне шунтування [147], при ішемічній діабетичній стопі знайшли поширення хірургічні втручання на дистальних артеріальних сегментах – підколінно-гомілкові та підколінно-стопові шунтування [148,149].

До недоліків хірургічної техніки можна віднести травматичність, довготривалість втручання, технічну складність, трудомісткість при втручаннях на артеріях гомілки та стопи.

В провідних клініках дистальні шунтування у пацієнтів з цукровим діабетом – стегново-стопові та підколінно-стопові – дозволяють зберегти нижню кінцівку в 78,6% протягом 1 року, та в 72% впродовж 5 років [150].

**Хірургічна реваскуляризація vs ангіопластика.** Залишається дискусійним питання, що краще – хірургічна реваскуляризація чи ангіопластика. наведені результати реваскуляризації у 548 пацієнтів з критичною ішемією нижньої кінцівки. Відкриті хірургічні втручання були проведені у 197 пацієнтів, ангіопластика – у 351. Слід зауважити, що із 27 клінік, що входили в

дослідження, лише в 3 виконували і хірургічні, і ендovasкулярні реваскуляризації, а також гібридні втручання.

Первинною кінцевою точкою було уникнення високої ампутації протягом 3 років (*Amputation Free Survival – безампутаційна виживаність*).

За отриманими результатами, впродовж 12 міс. показник виживаності без ампутації склав 78% після ендovasкулярних та 75% після хірургічних реваскуляризацій, трирічна виживаність без ампутації - 52% та 48% відповідно [151]. Таким чином, суттєвої різниці в ефективності методик виявлено не було. Ці дані відповідають наведеному вище даним BASIL щодо приблизно рівної ефективності відкритих та ендovasкулярних втручань. Однак наявність додаткових факторів ризику - похилий вік, надлишкова вага, ниркова недостатність, ураження артерій нижче коліна – притаманних хворим на цукровий діабет вимагає зменшення травматичності процедури реваскуляризації. На сьогодні світовий тренд – це збільшення ендovasкулярних втручань та зменшення відкритих [152]

За даними деяких досліджень, дистальні аутовенозні шунтування мають більш довготривалий ефект, ніж ангіопластика [153]. Однак для виконання шунтування мають бути наступні умови: мінімально уражені ділянки артерій в місцях анастомозів, функціональна спроможність артерій відтоку, достатня за діаметром та довжиною аутовена [153]. Крім того, обмежувати покази для судинного хірургічного втручання можуть локальні запальні або некротичні зміни м'яких тканин, важкий соматичний стан пацієнта тощо.

В клініках, де застосовують і хірургічні, і ендovasкулярні методики реваскуляризації, показник уникнення ампутацій протягом 1 року складає 80% після ендovasкулярних та 85% після відкритих втручань. Показник загоєння трофічних порушень протягом 1 року складає 60% незалежно від методики [154].

Найбільш ефективною стратегією при ендovasкулярних втручаннях є пряма ангіосомна реваскуляризація [155–160]. При хірургічній реваскуляризації більше значення має правильна оцінка артерій відтоку. Наприклад, при виконанні шунтування вибір найбільш спроможної артерії для накладання

дистального анастомозу має вирішальне значення і може визначити тривалість функціонування шунта [161].

**Гібридна реваскуляризація.** При деяких варіантах артеріальних уражень переваги однієї з методик можуть бути суттєвими, як з точки зору ефективності, так і з точки зору травматичності втручання. Наприклад, при подовжених оклюзіях поверхневої стегнової артерії доведена ефективність шунтування. Стеноз загальної клубової артерії, натомість, ефективно та малоінвазивно усувається ангіопластиком [162].

Поєднання різних за морфологією мультифокальних уражень артерій у одного пацієнта створило необхідність комбінування прийомів різних методик реваскуляризації.

Фахова підготовка спеціалістів, що володіють хірургічної реваскуляризацією суттєво відрізняється від підготовки рентгеноендоваскулярних хірургів. Крім того, методики потребують різного матеріального забезпечення, організації лікування та відповідної інфраструктури клінік. В багатьох сучасних клініках різних країн вибір методики більше залежить від можливостей клініки та доступності методики, ніж від медичних показань. Судинна хірургічна операція та ангіопластика у одного пацієнта можуть виконуватись в два етапи і, навіть, в різних клініках.

Удосконалення фахової підготовки спеціалістів та модернізація інфраструктури клінік обумовило можливість поєднання відкритих та ендovasкулярних оперативних прийомів в межах однієї операції – *гібридної реваскуляризації*. Застосування гібридних методик дозволяє сьогодні суттєво розширити можливості реваскуляризації. Стандартизованих показань до гібридної (гібридної ендovasкулярної) реваскуляризації немає, однак є дані щодо її ефективності при багаторівневому ураженні артерій нижньої кінцівки [123], [163].

**Катетер-спрямований тромболізис.**

Катетер-спрямований внутрішньоартеріальний тромболісис передбачає введення тромболітика через внутрішньо артеріальний катетер безпосередньо до тромбованого сегменту судини.

Показанням для катетер-спрямованого тромболісису вважається *гостра ішемія*. Цим терміном, зазвичай, позначають раптове зменшення перфузії кінцівки, що загрожує її життєздатності, тривалістю до 14 днів [144,164]. Альтернативною катетер-спрямованому тромболісису при гострій ішемії можуть бути хірургічна або ендоваскулярна гібридна реваскуляризація [165].

Загально вживана методика передбачає введення тромболітика, в якості монотерапії або в комбінації з гепарином, тривалістю до 2 діб. Другим етапом, після розчинення тромбів та візуалізації локацій критичних стенозів та оклюзій, може бути виконана ангіопластика [166,167].

Основні препарати для тромболісису – стрептокіназа, урокіназа, альтеплаза. Застосування стрептокінази було обмежене проблемами з безпекою та нестабільна ефективність препарату призвели до пошуку інших агентів. Урокіназа та альтеплаза (рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (rt-PA)) дедалі більше утверджуються як засоби першої лінії для периферичного артеріального тромболізу. Потенційні переваги цих засобів включають покращену безпеку, більшу ефективність та швидшу реакцію. Однак останні декілька років виробництво урокінази майже припинено. Нещодавно були введені в обіг такі препарати, як проурокіназа, рекомбінантна стафілокіназа та альфімпераза [168]. Найбільш ефективним та доступним на ринку на сьогодні є альтеплазе, однак в інструкції до нього відсутні рекомендації щодо застосування при периферійних артеріальних тромбозах

Станом на теперішній час відсутній стандарт застосування катетер-спрямованого тромболісису, таксамо як визначена доза тромболітичного препарату та визначений оптимальний спосіб його введення. Існує кілька відомих методів доставки тромболітиків: безперервна інфузія, болюсне введення, пульсове введення, градуйована інфузія та поетапна інфузія [168].

Тромботичний процес є розтягнутим в часі, клінічні ознаки будуть прогресувати відповідно виключенню з кровотоку значущих артеріальних гілок. Залежно від темпів поширення тромбозу, тромботичні маси на різних ділянках можуть знаходитись на різних стадіях розвитку тромботичного процесу. Це створює можливість одночасного застосування різних методик.

### **1.7 Вибір методики реваскуляризації.**

Визначення показань до реваскуляризації стопи у хворих на цукровий діабет та вибір методики реваскуляризації залишається відкритим питанням.

З позицій доказової медицини, неможливо визначити, який метод реваскуляризації є більш ефективним. В доступних світових наукових медичних джерелах ми не знайшли рандомізовані дослідження, які б порівнювали ефективність методів реваскуляризації, специфічних саме для пацієнтів з діабетичною стопою. Результати BASIL, єдиного завершеного рандомізованого клінічного дослідження, що порівнює хірургічне та ендоваскулярне лікування важкої ішемії кінцівок, опублікованої у 2005 р., не можна екстраполювати на пацієнтів з ішемічною діабетичною стопою, оскільки лише близько 40% пацієнтів BASIL хворіли на цукровий діабет [78].

На сьогодні існують клінічні рекомендації щодо вибору методики реваскуляризації:

- Міжсуспільний консенсус щодо лікування захворювань периферичних артерій - TASC-II, 2007 [162])
- Глобальні судинні рекомендації ESVS щодо лікування хронічної ішемії, що загрожує кінцівці, 2019 [1].

#### **1.7.1 Рекомендації TASK-II**

Для полегшення визначення стратегії лікування захворювань периферичних артерій в 2007 було опубліковано міжспільнотний консенсус TASK-II [162].

Цей документ містив рекомендації щодо вибору методики реваскуляризації залежно від локалізації та особливостей уражень артерій.

За основні критерії взято локалізацію уражень артерій, ступінь порушення прохідності (стеноз чи оклюзія), довжина ураження. За цими критеріями всі ураження артерій нижніх кінцівок розділені на чотири класи:

1. Клас А. Ендоваскулярні втручання є операцією вибору.
2. Клас В. Ендоваскулярні втручання краще, але можлива реконструктивна операція.
3. Клас С. Реконструктивна операція краще, але можливе ендоваскулярне втручання.
4. Клас D. Реконструктивна операція є операцією вибору.

Згідно рекомендацій TASC-II, оклюзійно-стенотичні ураження артерій гомілки та стопи, типові для цукрового діабета, віднесені до класів С та D і потребують переважно судинних хірургічних методів реваскуляризації.

### **1.7.2 Рекомендації ESVS по хронічній ішемії нижніх кінцівок.**

В 2019р. були опубліковані нові рекомендації ESVS по лікуванню хронічної ішемії що загрожує нижній кінцівці [1].

В них були також враховані результати досліджень за період 2007-2019рр., а також динаміка розвитку хірургічних методів реваскуляризації.

Однак, окремо були обговорені обмеження щодо застосування наведених рекомендацій у хворих на цукровий діабет зв'язку з великою різницею між захворюваннями периферичних артерій та ішемічною діабетичною стопою.

### **1.7.3 Рекомендації окремих країн: «angioplasty – is the first choice».**

При ретельному вивченні досліджень, на яких ґрунтуються ці рекомендації, можна помітити суттєву різницю в результатах відкритих, ендоваскулярних та гібридних реваскуляризацій, залежно від авторів, клінік та країн. На результат реваскуляризації, вочевидь, впливають досвід фахівців, організаційні та економічні фактори, як всередині клініки, так і в межах країни.

Консенсуси окремих країн на підставі власного досвіду лікування ішемічної діабетичної стопи, рекомендують ангіопластику в якості пріоритетної методики реваскуляризації [121] – «**Angioplasty – is the first choice**».

Ефективне застосування ендovasкулярної методики у хворих на цукровий діабет зробили її за останні два десятиріччя пріоритетним підходом до реваскуляризації [71],[169],[118]. Особлива увага приділяється відновленню кровотоку в підошовній дузі. Відновлення кровотоку по підошовній дузі суттєво знижує ймовірність великої ампутації [170], тому сьогодні це має бути однією з головних задач реваскуляризації при ішемічній діабетичній стопі. Ураження дрібних артерій гомілки та стопи, типове для цукрового діабету, дало поштовх розвитку подальшому удосконаленню ренгенендоваскулярних методик – виникненню техніки реваскуляризації підошовної артеріальної дуги (Pedal-Loop operation technique) [171].

Ця техніка дозволяє відновити кровоток безпосередньо до пальців стопи, а також використати підошовну дугу, як потужну колатераль для відновлення кровотоку в ретроградному напрямку в інших магістральних артеріях гомілки [171,172].

#### **1.7.4 Фактори, що впливають на результати реваскуляризації**

В дослідженні SPINACH виділено 5 груп факторів, які треба враховувати при плануванні стратегії лікування пацієнта [173].

1. Судинні фактори.
2. Стан стопи.
3. Загальний стан пацієнта.
4. Щоденна активність пацієнта: а) інтелектуальний стан б) ходьба.
5. Соціальні фактори: а) особливості організації та забезпечення медичної допомоги в різних країнах, б) навички судинної команди.

#### **1.7.5 Визначення доцільності реаскуляризації.**

Урахування всіх факторів для визначення стратегії лікування - визначається в IWGDF Guidelines 2019 [[65], як співвідношення «ризик/користь».

Важливість термінів виконання реваскуляризації підкреслює дослідження Т. Elgzyri et al. [174]: чим раніше виконана реваскуляризація, тим коротший період загоєння трофічних змін, менше кількість високих ампутацій та летальних наслідків.

Консенсус з Хронічної Ішемії, що загрожує нижній кінцівці, Європейської спілки судинних хірургів 2019р. [1] рекомендує розподіляти пацієнтів, залежно від ймовірності негативного результату реваскуляризації, на відповідні категорії ризику.

Пацієнт із *середнім ризиком* визначається як один з тих для яких очікувана періопроцедурна смертність становить <5% і очікувана 2-річна виживаність становить > 50% (Рекомендація 6.4). Такі пацієнти є потенційними кандидатами на хірургічне або ендovasкулярне втручання, залежно від індивідуальних клінічних та анатомічних особливостей.

Пацієнт із *високим ризиком* визначається як той, у кого очікувана періопераційна смертність становить > 5% або очікуваний двохрічна виживаність становить <50%. Черезшкірні ендovasкулярного втручання є безпечнішими, тому їх можна проводити у пацієнтів з високим ризиком, які, однак, мають шанси на збереження функціональної кінцівки.

Окремо зазначена важливість прийняття спільних рішень, можливість пацієнта, сім'ї та інших зацікавлених сторін висловити судження щодо компромісів між ризиком та ефективністю по відношенню до бажаних цілей.

### **1.8 Критерії ефективності реваскуляризації.**

Основні критерії оцінки ефективності реваскуляризації, які використовують в літературі, це уникнення великої ампутації (amputation-free survival), збереження кінцівки (limb salvage), позитивна динаміка больового



синдрому: зникнення болю спокою або збільшення безбольової дистанції, загоєння трофічних порушень, повторні операції.

**1.8.1 Уникнення великої ампутації або безампутаційна виживаність** (amputation free survival) в більшості публікацій є основним, а інколи навіть єдиним, критерієм ефективності реваскуляризації (BASIL, SPINACH). Критерій зручний для аналізу завдяки однозначності (кінцівка або є, або немає) та для статистичного аналізу за допомогою моделі Кокса. Але така оцінка не дає вадливої інформації про функціональність кінцівки, загоєння трофічних змін, больовий синдром тощо, тобто про все те, з чим власно звернувся пацієнт.

#### **1.8.2 Збереження кінцівки (limb salvage)**

Застосовується в досить широкому сенсі. В більшості публікацій збереження кінцівки означає уникнення високої ампутації, без стандартизованих термінів та інформації про функціональний стан кінцівки [175].

**1.8.3 Загоєння ран та трофічних порушень** (wound-healing). Загоєння ран та трофічних порушень вже зайняло своє місце серед критеріїв оцінки ефективності реваскуляризації, особливо у хворих на цукровий діабет [169, 121, 93,155]. На терміни загоєння впливає багато факторів, які ускладнюють створення коректних груп порівняння: площа та глибина зони деструкції, наявність та агресивність інфекції, подальша хірургічна та терапевтична тактика лікування[17,176–178]. Тому більшість досліджень не мають чітких термінів спостереження. Певна частка дослідників орієнтовним терміном моніторингу обрали 1 рік [93].

#### **1.8.4 Повторні реваскуляризації.**

Повторні реваскуляризації використовують, як для оцінки результату реваскуляризації, так і для оцінки ефективності лікування ішемічної діабетичної стопи в цілому.

В якості критерію ефективності реваскуляризації повторну реваскуляризацію можна розглядати, як альтернативу ампутації кінцівки. Повторна реваскуляризація є фінальною точкою для спостереження результатів попереднього втручання і початковою точкою наступною спостереження [65].

З точки зору збереження кінцівки, фінальних точки дві: велика ампутація та смерть пацієнта. Повторна реваскуляризація в цьому контексті є етапним втручанням, складовою комплексного лікування[179–181].

### **1.8.5 Сумарна оцінка критеріїв.**

Аналіз результатів за наведеними критеріями не призводить до однозначних висновків. Збереження кінцівки, як і уникнення великої ампутації, не означає збільшення щоденної активності хворого та покращення якості життя. Загоєння трофічних уражень після реваскуляризації не завжди забезпечує функціональну спроможність стопи. В функціональному відношенні інколи немає суттєвої різниці між збереженням нефункціонуючої стопи та великої ампутації. Терміни загоєння трофічних уражень після реваскуляризації суттєво більші, ніж загоєння рани після великої ампутації. Середні терміни загоєння трофічних уражень після реваскуляризації 190 днів [93] на відміну від 14 днів після ампутації. Хоча наявність трофічних уражень не завжди робить неможливим опору на стопу, в певних випадках повернення щоденної активності може бути швидшим після великих ампутацій.

Найбільш чіткі та інформативні критерії збереження кінцівки (Limb Salvage), на наш погляд, надали Tefera et al . [175]: функціональна спроможність кінцівки та клінічне покращення.

Функціональна спроможність кінцівки визначається авторами, як збереження функції стопи без необхідності протезування. Цей критерій, дуже важливий для підтримання якості життя пацієнтів, як правило, не враховується.

## **1.9 Післяопераційний період**

### **1.9.1 Моніторинг**

Обґрунтованих, з точки зору доказової медицини, стандартизованих термінів та методів моніторингу після реваскуляризації на сьогодні немає. Згідно висновків Спільки судинних хірургів (USA, Canada), докази рівня 1b не підтверджують використання дуплексної візуалізації порівняно з клінічним оглядом та вимірюваннями КПП кожні 3 місяці протягом обстеження [125]

В дослідження Lundel та співавт.[182] проводили УЗДС кожні 3 міс. після хірургічної реваскуляризації і не виявили будь-якої користі такої програми (докази рівня 1b). Dunlop et al. [183] також не виявили користі вимірюваннями КПП кожні 3 міс та впродовж 3 років (докази рівня 2b).

### **1.9.2 Післяопераційне лікування.**

Функціональне навантаження нижньої кінцівки – найефективніший нехірургічний спосіб покращення кровотоку [184–186]. Найпростіший спосіб такого навантаження – це ходьба з обов’язковою опорою на уражену кінцівку. За даними дослідження CLEVER, при I-III кат. за Rutherford ефективність функціонального навантаження суттєво не відрізняється від хірургічної реваскуляризації і перевищує медикаментозну терапію [187]. Тому ходьба або спеціальні вправи на нижні кінцівки є вкрай необхідною складовою післяопераційного лікування хворих з хронічною артеріальною ішемією [188]. На думку Kerry J. Stewart та співавт, у хворих без критичної ішемії нижньої кінцівки показання для реваскуляризації це прогресування переміжної кульгавості на фоні лікування – функціонального навантаження та медикаментозної терапії [189].

Порівняння результатів лікування хворих на діабет з ішемічними трофічними порушеннями стопи доводять ефективність відкритих та ендovasкулярних методів реваскуляризації. В групі хворих, яким була виконана реваскуляризація, кількість високих ампутацій значно нижче [190].

**Хірургічна санація (debridement):** Збереження нижньої кінцівки після успішної реваскуляризації напряму залежить від ретельного щоденного хірургічного моніторингу, вчасних некретомій, індивідуальне ведення процесу загоєння трофічних порушень та післяопераційних ран, контролю інфекції, вчасне застосування ВАК-терапії тощо. Розвиток реперфузійного синдрому, активізація інфекційного запалення стопи можуть призвести до великої ампутації, часто необґрунтованої. Натомість, обережна вчасна хірургічна санація та дбайливий моніторинг допомагає врятувати кінцівку, зберегти опорну функцію

стопи, прискорити загоєння рани [191]. Таким чином, правильний моніторинг та лікування пацієнтів після реваскуляризації безпосередньо впливає на оцінку результатів її ефективності.

Розвантаження ураженої ділянки стопи – “offloading” - при ходьбі при збереженні опорної функції є важливою умовою ефективного післяопераційного лікування ішемічної діабетичної стопи [192]. Для цього застосовують жорсткі індивідуальні пов'язки, спеціалізоване взуття, індивідуальні ортези.

Некретомії та пластика дефектів тканин (debridement), розвантаження ураженої ділянки в поєднанні з активним використанням опорної функції стопи, боротьба з інфекційними ускладненнями (infection control) та вчасне правильне виконання малих ампутацій вимагають комплексного мультидисциплінарного підходу до лікування [82].

Правильне етапне хірургічне лікування трофічних уражень (wound care) достовірно підвищує ефективність реваскуляризації, як щодо збереження кінцівки, так і зниження летальності [193].

*Медикаментозна підтримка.* Стандартом консервативного післяопераційного лікування тривалий час була монотерапія або подвійна терапія препаратами на основі ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю [1].

В 2018р. міжнародним дослідженням VOYAGER доведена ефективність прийому ривероксабану в поєднанні з аспірином в якості післяопераційного медикаментозного лікування, як для відкритих, так і для ендovasкулярних втручань [194].

### **1.9.3 Ішемія в післяопераційному періоді.**

Хірургічна травма викликає низку патофізіологічних процесів, результати яких здатні як покращити, так і погіршити гемодинамічні параметри кровотоку. При виборі методики реваскуляризації співвідношення «ризик/вигода» - це визначення ймовірності покращення кровотоку та ризику його можливого погіршення.

Наслідки оперативної травматизації визначають характер післяопераційних ускладнень і впливають на прогресування атеросклеротичних та діабетичних змін артеріях нижньої кінцівки.

Ішемія стопи та гомілки в післяопераційному періоді призводить до великої ампутації або викликає необхідність повторної реваскуляризації.

Ранніми післяопераційними ускладненнями вважається прогресування ішемії, що виникли протягом 1 міс. після втручання. Пізніми ускладненнями, відповідно, вважаються такі, що виникають після 1 місяця [195].

#### **1.9.4 Повторні реваскуляризації**

Реваскуляризацію вважають повторною, якщо її виконували на тій самій нижній кінцівці незалежно від терміну первинного втручання.

Повторні реваскуляризації в багатьох випадках можна розглядати, як альтернативу великої ампутації.

Аналіз повторних реваскуляризацій показав, що ангіопластику можна проводити з низьким ризиком технічних ускладнень (4,6%). Приблизно у 24% пацієнтів спостерігався клінічний рецидив ішемії кінцівки, середній період спостереження 12 місяців. Пацієнти з рецидивом ішемії кінцівки повідомили про більш високу частоту незагоєння, рецидиву виразки, великої ампутації та летальності, ніж пацієнти, у яких не було рецидиву ішемії [196].

Класифікація повторних реваскуляризацій за термінами виконання відсутня. Терміни ранніх та пізніх втручань різняться від автора до автора. S. Klarhake et al. [125] вважають ранніми реваскуляризаціями такі, що виконані <3 міс після первинного втручання, пізніми >3 міс.

#### **Висновки до розділу 1.**

1. Здійснено аналіз доступних літературних джерел за проблемою реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет.
2. В проаналізованій літературі не знайдено теоретично обґрунтованих рекомендацій стосовно вибору методики реваскуляризації гомілки та стопи у

хворих на цукровий діабет на підставі даних комплексного обстеження. Сучасні існуючі рекомендації спрямовані, переважно, на лікування захворювань периферичних артерій та не враховують особливості їх перебігу у хворих на цукровий діабет.

Основні положення цього розділу викладені в публікаціях автора «Features of revascularization of the lower extremity in patients with diabetic foot» [82,197], «Діабетична мікроангіопатія у хворих із цукровим діабетом та хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки» [197], «Зміни судин мікроциркуляторного русла шкіри та м'язів у хворих з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи» [198].

## РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи.



### 2.1 Ретроспективний аналіз:

#### 2.1.1 Хірургічна ревазуляризація.

В період 2001-2009рр. на базі КМКЛІ№1 було виконано 186 ревазуляризацій у хворих на ішемічну діабетичну стопу шляхом стегново-підколінного, підколінно-гомількового та підколінно-стопового шунтування.

Всього було 289 хворих на ішемічну діабетичну стопу. Чоловіків було 126 (43,5%), жінок 163 (56,5%), вік від 41 до 91 років. У всіх був цукровий діабет II типу, середня тривалість захворювання 16 років. Середній вік склав  $56.3 \pm 4.5$  р. Середній показник індексу маси тіла у хворих були  $32,27 \text{ кг/м}^2$ .

Ураженням підколінно-гомількового сегменту артерій виявлено у 178 пацієнтів. У 103 (57,7%) хворих реваскуляризацію не пропонували в зв'язку з важким соматичним станом, або поширенням гнійно-некротичного ураження і неможливістю збереження стопи. Ангіографію та відновлення кровопостачання стопи шляхом підколінно-гомількового або підколінно-стопового шунтування виконали у 59 пацієнтів, керуючись відсутністю загальних протипоказань та наявністю перспектив збереження стопи.

У 95 із 103 хворих, яким реваскуляризація не пропонували, була виконана велика ампутація нижньої кінцівки. Проведені дослідження 73 ампутованих кінцівок встановили, що у 61 (83,5%) спостереженні дві або одна з артерій стопи були прохідними, а отже придатними для шунтування.

Таким чином, із 289 хворих, що потребували відновлення кровотоку в гомілці та стопі, реваскуляризація виконана в 186 (64,4%) спостереженнях.

У 76 (40,6%) пацієнтів було виконано підколінно-гомількове або підколінно-стопове шунтування, у 110 (38,3%) – стегново-підколінні шунтування. За результатами реваскуляризацій, було виконано 9 (12,1%) великих ампутацій в групі дистальних шунтувань та 12 (11,3%) в групі проксимальних, безампутаційна виживаність склала 88,7%.

Результати реваскуляризацій визнані задовільними, але 103 (35,6%) відмови у виконанні реваскуляризації за наявності показань до неї оцінено, як незадовільний результат. З метою поширення застосування реваскуляризації у хворих на ішемічну діабетичну стопу було вирішено поширити ендovasкулярну методику реваскуляризації.

Група пацієнтів, оперованих за хірургічною методикою в період 2001-2009рр. склали групу порівняння 1 (ГП1).

### **2.1.2 Ендovasкулярна реваскуляризація.**

В період 2013-2015рр. на базі ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС ішемічну діабетичну стопу діагностовано у 51 пацієнта, виконано 47 рентгенендovasкулярних



реваскуляризацій. Чоловіків було 72,5%), жінок 27,5%. У всіх був цукровий діабет II типу, середня тривалість захворювання років. Середній вік склав  $67,7 \pm 9,9$  р. Середній показник індексу маси тіла у хворих були  $32,89 \pm 5,23$  кг/м<sup>2</sup>.

Відмов в реваскуляризації після обстеження було 4 (7,8%), із них 2 (3,9%) – після виконання ангіографії. Показник застосування реваскуляризації у хворих на ішемічну діабетичну стопу склав, таким чином, 92,3%. Виконано 47 ендovasкулярних реваскуляризацій. Впродовж 12 міс післяопераційного моніторингу показник безампутаційної виживаності склав  $74,5 \pm 6,4\%$ , загоєння –  $44,7 \pm 7,3\%$ , повторних втручань –  $31,9 \pm 6,8\%$  Результати реваскуляризацій визнані незадовільними.. Показник безампутаційної виживаності отримано за рахунок застосування повторних реваскуляризацій. Це свідчить про неефективність методики, що була обрана при первинному втручанні, або інтраопераційні тактичні помилки. З метою поширення застосування реваскуляризації у хворих на ішемічну діабетичну стопу було вирішено поширити ендovasкулярну методику реваскуляризації.

З метою збереження низького відсотку відмов в реваскуляризації та підвищення ефективності втручання було вирішено застосувати диференційований вибір методики реваскуляризації.

Група пацієнтів, оперованих за ендovasкулярною методикою в період 2013-2014рр., склали групу порівняння 1 (ГП1).

## **2.2 Наукова гіпотеза. Диференційований вибір методики реваскуляризації**

Припущено можливість удосконалення діагностично-лікувального алгоритму реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на ішемічну діабетичну стопу наступним чином: алгоритм має складатись із двох етапів - I-діагностичного, II – лікувального - і. кожен з етапів має відбуватись в межах одного візиту пацієнта.

На **діагностичному** етапі в межах первинного огляду планували за клінічними ознаками визначити необхідність реваскуляризації, за даними УЗД

визначити особливості артеріальних уражень обрати оптимальну методику, визначити доцільність реваскуляризації. Обрана методика має бути мінімально травматична для пацієнта, що дозволить застосовувати реваскуляризацію у більшої кількості пацієнтів, в тому числі соматично важких.

На лікувальному етапі планували підвищити ефективність реваскуляризації за рахунок прицільного кровопостачання уражених ділянок згідно ангіосомної концепції. Можливий брак інформації або її неточність має бути враховано та компенсовано за рахунок інтраопераційної діагностики. Має бути передбачено неефективність обраної методики та можливі інтраопераційні ускладнення, що вимагає можливість зміни хірургічної тактики або її корекції в межах одного втручання.

### **2.3 Дизайн дослідження.**

**2.3.1 Критерії включення.** В дослідження включали пацієнтів, які мали *всі* наступні критерії:

- Трофічні порушення стопи: некрози тканин стопи, післяопераційна рана після некретомії або малої ампутації, що не загоюється, трофічна виразка.
- Цукровий діабет II типу.
- Гемодинамічно значущі ураження магістральних артерій нижньої кінцівки
- Можливість моніторинга в післяопераційному періоді.

**2.3.2 Критерії виключення.** Із дослідження були виключені пацієнти за *одним* з наступних критеріїв:

- пальпаторно визначена пульсація артерій стопи,
- цукровий діабет із ураженням магістральних артерій без трофічних порушень,
- відмова від реваскуляризації .
- неможливість моніторингу в післяопераційному періоді.

- пацієнти, з показаннями до первинної великої ампутації.

Показання до первинної великої ампутації: стан кінцівки, що виключає можливість збереження опорної функції стопи навіть після успішної реваскуляризації. До таких станів ми віднесли:

- поширені гнійно-некротичні зміни (клінічна стадія 4 за WiFi), які після хірургічної санації матимуть дефект тканин стопи, що виключає її функціональну спроможність (Рис.2.1).
- гнійно-некротичні зміни стопи (клінічна стадія 3 за WiFi) нефункціонуючої нижньої кінцівки (наприклад, паралізованої)



*Рисунок 2.1.* Пацієнт М. Виконано первинний огляд з УЗДС артерій нижньої кінцівки, УЗД м'яких тканин. Реваскуляризація визнана можливою, але недоцільною в зв'язку з поширенням гнійно-некротичного процесу на міжфасціальні простори гомілки.

Рекомендована первинна велика ампутація кінцівки.

### **2.3.3 Початкова точка**

Точка відліку збереження нижньої кінцівки була обрана дата першої процедури реваскуляризації. Повторні втручання, як планові, так і ургентні, розцінювали, як етапні заходи, спрямовані на збереження кінцівки.

### **2.3.4 Фінальна точка.**

Фінальною точкою оцінки результатів реваскуляризації вважали наступні:

1. Втрата кінцівки – велика ампутація.
2. Загоєння трофічних виразок або ран після малих ампутацій та некректомій. При загоєнні ран реваскуляризацію вважали успішною також в

випадках оклюзії або тромбозу реконструйованого сегмента в післяопераційному періоді.

3. Смерть пацієнта. У випадку смерті пацієнта реваскуляризацію вважали успішною при загоєнні трофічних порушень та зменшенні больового синдрому. Негативним результатом вважали збереження або посилення больового синдрому, відсутність загоєння трофічних порушень. Ці фактори вважали такими, що вплинули на танатогенез.

4. Закінчення терміну спостереження. Фактично, результати пацієнтів, з якими є можливість підтримувати контакт, фіксували весь можливий період часу. Але в дослідження увійшли результати впродовж 12 міс після втручання.

Велику ампутацію та відсутність загоєння вважали факторами, що приймали участь в танатогенезі пацієнта. У випадку смерті пацієнта результат реваскуляризації оцінювали як позитивний при загоєнні трофічних змін та уникненні великої ампутації. Негативним результатом вважали, відповідно, факт смерті після виконання великої ампутації або відсутність загоєння трофічних порушень стопи.

### **2.3.5 Критерії оцінки результатів:**

Ефективність реваскуляризації оцінювали за безпосередніми та віддаленими результатами.

**Безпосередні результати** Безпосередніми результатами вважали зміни кровотоку та тканин стопи впродовж 1 місяця після втручання. Оцінку ефективності проводили в наступні терміни: інтраопераційно, через 2 години після закінчення оперативного втручання, на через 1 добу, 7 діб та 1 місяць. Результати реваскуляризації оцінювали як *позитивні* або *відсутні/негативні* за наступними критеріями.

*Позитивним результатом* вважали клінічні ознаки зменшення ішемії, УЗ-ознаки покращення магістрального кровотоку.

Суб'єктивні ознаки: позитивна динаміка чутливості стопи, збереження або покращення опори на стопу, збільшення щоденної активності, покращення якості життя.

Біль, як окремий критерій оцінки, не використовували, в зв'язку з великою індивідуальною варіабельністю залежно від ступеню діабетичної/ішемічної нейропатії. Больовий синдром оцінювали лише в комплексі з іншими ознаками. Наприклад, посилення болю в комплексі з клінічними та УЗ ознаками регресії ішемії вважали позитивними ознаками відновлення кровопостачання - *синдрому реперфузії*.

Клінічні ознаки: Поява пульсації артерій стопи, «теплий набряк»: набряк та гіперемії шкіри, наповнення вен стопи, ознаки запалення в зонах парабіозу, наповнення підшкірних вен – ознаки синдрому реперфузії: .

Локальні зміни ураженої ділянки: очищення ран та виразок, ріст грануляцій, крайова епітелізація, виникнення чіткої демаркаційної лінії,

Дані інструментальних обстежень:

*УЗДС-ознаки* відновлення кровотоку на ураженому артеріальному сегменті, реєстрація кровотоку на артеріях стопи та гомілки, наближення характеру кровотоку до магістрального типу (трьохфазний або високоамплітудний двохфазний),

*Дані ангіографії*: відновлення кровотоку на рекоструйованому сегменті, заповнення підшовної дуги, контрастування ангіосоми.

Спеціально з метою післяопераційного моніторинга ангіографія не використовувалась, Необхідність отримати ангіографічні дані виникала лише в випадку повторного оперативного втручання.

*Негативний (або відсутній) результат.*

Суб'єктивні ознаки: збереження або посилення больового синдрому в комплексі з клінічними та УЗ-ознаками ішемії, зниження чутливості шкіри стопи, слабкість м'язів стопи та гомілки, зменшення опори на стопу,

Клінічні ознаки: Відсутність пульсації артерій стопи, збереження або поширення «холодного набряку» шкіри (набряк та зниження локальної температури), виникнення контрактури м'язів, виникнення інтрадермальних пухирів з серозним або геморагічним вмістом, локальні зміни ураженої ділянки: проксимальне прогресування крайових некрозів, відсутність грануляцій, поширення некрозів фасцій, сухожилків та зв'язок.

Дані інструментальних обстежень:

*УЗДС ознаки*: відсутність кровотоку на артеріальному сегменті, де проводилось втручання, відсутність кровотоку на артеріях стопи та гомілки, наближення характеру кровотоку до колатерального типу (монофазний або низькоамплітудний двохфазний),

*Дані ангіографії*: відсутність кровотоку на реконструйованому сегменті, заповнення підшовної дуги, контрастування ангіосоми.

**Віддалені результати** оцінювали за наступними критеріями:

- безампутаційна виживаність – уникнення великої ампутації.
- збереження функціональної спроможності стопи.
- загоєння трофічних порушень.
- повторні оперативні втручання.

Загальну мету ревазуляризації ми визначили, як покращення якості життя шляхом збереження кінцівки, тому позитивним результатом, в першу чергу, вважали збереження опорної функції стопи та щоденної активності пацієнта.

Збереження кінцівки визначено, як безампутаційна виживаність зі збереженням опорної функції стопи, тобто ходьбу з опорою на стопу без додаткових пристосувань для рухливості (інвалідні коляски, милиці). В цьому ми підтримаємо визначення Tefera et al.[175].

**Велика ампутація** (major amputation), відповідно визначенню IWGDF, це ампутація нижньої кінцівки з лінією перетину вище кісточок [65].

Безампутаційна виживаність (або уникнення великої ампутації) – «amputation-free survival» в світовій літературі – є найбільш однозначним показником ймовірності збереження кінцівки.

**Функціональна спроможність кінцівки.** Функціональну спроможність кінцівки ми визначили як збереження опори на стопу при самостійній ходьбі без необхідності протезування або застосування додаткових засобів (милиць, інвалідних візків тощо) [175].

**Загоєння (wound-healing).** Другим головним критерієм оцінки ефективності реваскуляризацій було обрано *факт загоєння* трофічних порушень стопи та гомілки.

*Терміни загоєння* відстежували, фіксували та аналізували, але в якості критерія ефективності реваскуляризації не використовували. Це обумовлено великою кількістю факторів, не пов'язаних з реваскуляризацією, але суттєво впливаючих на терміни загоєння. Найбільш вагомими факторами це вчасна хірургічна обробка (debridement), місцеве лікування з використанням сучасних технологій (NPWT-V.A.C.) та пов'язок, боротьба з інфекцією, щоденна активність – ходьба з опорою на стопу, розвантаження уражених ділянок стопи (offloading).

**Повторна реваскуляризація.** Повторну реваскуляризацію ми визначили як наступну реваскуляризацію на тій самій кінцівці після першого втручання.

Виконання повторної реваскуляризації в деяких випадках може бути альтернативою великої ампутації.

Повторна реваскуляризація, як критерій ефективності реваскуляризації, може бути як ознакою неефективності попереднього втручання, так і наслідком природного прогресування оклюзійно-стенотичних змін при атеросклерозі.

### **2.3.6 Терміни оцінки результатів.**

Термін спостереження складав 12 міс.

Обґрунтування саме такого терміну спостереження спиралось на терміни патофізіологічних процесів в оперованому артеріальному сегменті.

Безпосередні наслідки хірургічного втручання мають місце впродовж першого місяця післяопераційного періоду.

В терміни 1-12 міс. Гемодинамічні зміни є поєднанням наслідків реконструкції і впливом рушійних сил атерогенезу.

Після 12 міс. Прогресування оклюзійно стенотичних змін в артеріях нижньої кінцівки відбувається під впливом рушійних сил атерогенезу, незалежно від хірургічного втручання – сувний тиск, медіакальциноз, запалення та дистрофія артеріальної стінки тощо.

## 2.4 Матеріали і методи.

### 2.4.1 Загальні дані про пацієнтів.

Всі пацієнти мали важку форму цукрового діабету, середній рівень глікозильованого гемоглобіну був  $10,9 \pm 4,62$ , середня тривалість цукрового діабету на момент реваскуляризації  $13,2 \pm 4,6$  роки. Всі пацієнти мали трофічні ішемічні ураження стопи, в трьох випадках були уражені обидві нижні кінцівки (2,4%). Курців було  $42,3 \pm 4,5\%$ .

Таб.2.1 Загальні дані пацієнтів.

Показник		N=123
Вік		$69,5 \pm 8,45$
Стать	чоловіки	73 (59,3±4,4%)
	жінки	50 (40,7±4,5%)
Паління		52 (42,3±4,5%)
тривалість цукрового діабету		$13,2 \pm 4,6$
глікозильований гемоглобін		$10,9 \pm 4,62$
Індекс маси тіла		$33.27 \pm 4,58$
Сечовина, ммоль/л		$8,67 \pm 7,48$
Креатинін, мкмоль/л		$98,6 \pm 5,83$
Ампутувана друга н/кінцівка		6 (4,9±1,9%)
Трофічні зміни стопи	Некроз	61 (49,6±4,5%)
	Виразка	17 (13,8±3,1%)
	П/о рана	45 (36,6±4,3%)
Уражені артерії	Проксимальні	31 (25,2±3,9%)
	Дистальні	46 (37,4±4,4%)
	Мультифокальні'	46 (37,4±4,4%)

**Стать.** Чоловіків було 73 (59,3±4,4%), жінок – 50 (40,7±4,5%).



**Вік.** Середній вік пацієнтів склав  $69,5 \pm 8,45$ , із них до 65 років 37 ( $30,1 \pm 4,1\%$ ), 65 років та більше - 86 ( $69,9 \pm 4,1\%$ ).

**Паління.** Паління в анамнезі або на момент оперативного втручання відмічено у 52 пацієнтів ( $42,3 \pm 4,5\%$ ). Всі курці були чоловічої статі.

**Важкий соматичний стан:** Соматично важких пацієнтів було 23 ( $18,7 \pm 3,5\%$ ). Важкими вважали геміпарез після ГПМК – 4 ( $3,3 \pm 1,6\%$ ) пацієнти, ампутована друга нижня кінцівка – 6 ( $4,9 \pm 1,9\%$ ) пацієнтів, ожиріння II-III ст. – 8 ( $6,5 \pm 2,2\%$ ) пацієнтів, серцева недостатність – 4 ( $3,3 \pm 1,6\%$ ) пацієнти, декомпенсований цукровий діабет – 1 ( $0,8\%$ ) пацієнт. З огляду на перспективи реваскуляризації, серед важких соматичних станів відзначали такі, що обмежували можливість самостійного пересування з опорою на стопу внаслідок основної або супутньої патології.

#### 2.4.2 Первинний огляд

Наявність **пульсації артерій стопи** вважали базовою клінічною ознакою при первинному огляді. Пульсація артерій стопи, на наш погляд, виключає гемодинамічно значущі зміни магістральних артерій до рівня стопи. Пацієнти з пульсацією артерій стопи вважались такими, що не потребують хірургічної реваскуляризації.

Відсутність пульсації артерій стопи вважалась показанням для подальшого дообстеження з метою визначення можливості реваскуляризації.

**Трофічні порушення** стопи. До трофічних порушень, що є показаннями для реваскуляризації, відносили трофічні виразки стопи та гомілки, вогнищеві некрози стопи та гомілки, гангрену пальців стопи, рани після малих ампутацій та некретомій без ознак загоєння.

Попереднє планування методики втручання під час первинного огляду спиралось на соматичний стан пацієнта, локальний статус нижньої кінцівки, пальпацію артерій нижніх кінцівок.

Соматичний стан враховували для визначення максимально можливою інвазивності втручання у даного пацієнта. Враховували також фізичні та

психологічні особливості пацієнта при прогнозуванні термінів функціонування реконструйованої артеріальної ділянки.

Залежно від локалізації трофічних порушень планували шляхи реваскуляризації, відповідно ангіосомній карті стопи та гомілки, Площа та глибина трофічних уражень були враховані в якості прогностичних ознак, що впливають на результати реваскуляризації.

Визначення пульсу в стандартних точках пальпації надає можливість приблизно оцінити найпроксимальніший рівень виникнення суттєвих порушень магістрального кровотоку.

Локалізація трофічних порушень відповідають ділянкам з найбільш декомпенсованим кровопостачанням і вказують на уражені магістральні артерії нижньої кінцівки, відповідно **ангіосомній** мапі стопи та гомілки.

Згідно ангіосомній концепції Taylor G.[117], що була більш детально дослідження щодо гомілки та стопи Attinger C. [118], три магістральні артерії гомілки віддають 6 перфорантних артерій, які живлять 6 ділянок шкіри та підшкірної клітковини – ангіосом:

- Передня великогомілкова артерія – 2 ангіосоми: передня поверхня гомілки та тильна поверхня стопи (Рис.2.2-2.4, 2.7);
- Задня великогомілкова артерія – 3 ангіосоми: задня поверхня гомілки та медіальна п'яткова ділянка, медіальна та латеральна підошовні ділянки (Рис.2.2, 2.3, 2.5 та 2.7);
- Малоомілкова артерія – 1 ангіосома: медіальна п'яткова ділянка (Рис.2.6).



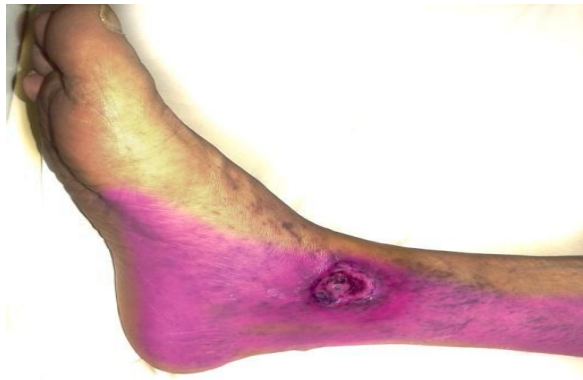
*Рисунок 2.2 Поширений некроз стопи. Ангіосоми. Уражено чотири ангіосоми із басейнів передньої та задньої великогомілкових артерій.: передньої великогомілкової артерії, тильної артерії стопи, латеральної та медіальної підошовних артерій.*



*Рисунок 2.3 Післяопераційна рана, що не зогоюється. Уражено 3 ангіосоми: тильної артерії стопи (басейн передньої великогомілкової артерії), медіальної та латеральної підошовних артерій (басейн задньої великогомілкової артерії).*



*Рисунок 2.4 Некроз IV пальця. Ангіосоми тильної артерії стопи (басейн передньої великогомілкової артерії) та латеральної підошовної артерії (басейн задньої великогомілкової артерії).*



*Рисунок 2.5 Трофічна виразка. Ангіосома задньої великогомілкової артерії*



*Рисунок 2.6 Трофічна виразка. Ангіосома малогомілкової артерії*



*Рисунок 2.7 Рана після видалення I пальця. Ангіосоми тильної артерії стопи (передня великогомілкова артерія) та медіальної підшовної артерії (задня великогомілкова артерія)*

Для подальшої деталізації артеріальних уражень та вибору оптимальної методики ревазуляризації виконували додаткові обстеження.

#### **2.4.3 Інструментальні обстеження.**

За допомогою інструментальних обстежень намагались визначити три основних гемодинамічні чинники, які впливають на вибір методики ревазуляризації та визначають її ефективність:

- Визначення критичного артеріального сегменту;
- Визначення функціональної спроможності артерій притоку.
- Визначення функціональної спроможності артерій відтоку.

Критичним артеріальним сегментом ми вважали уражену артеріальну ділянку, яка найбільше змінює гемодинаміку в кінцівці.

*Артерій притоку* – артерії, розташовані проксимальніше критичного артеріального сегмента. Від функціональної спроможності артерій притоку залежить об'єм крові, що проходить після реваскуляризації через зону ангіопластики або реконструкції. Це впливає на тривалість функціонування зони реконструкції.

*Артерій відтоку*. Артерії відтоку визначали, як прохідні артерії стопи та гомілки дистальніше критичного артеріального сегмента. Оклюзія або функціональна недостатність артерій відтоку створює периферичний опір кровотоку, знижує ефективність реваскуляризації або, навіть, робить її недоцільною.

### **Ультразвукове дуплексне та триплексне сканування**

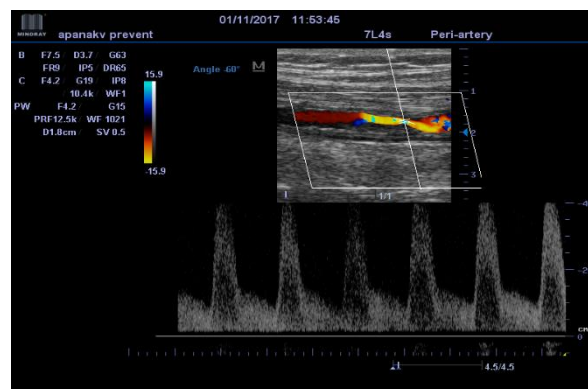
Основним інструментальним методом було УЗД, яке застосовували під час первинного огляду. Використовували УЗ-сканери Mindray 5 та Sonoace R3 в дуплексному та триплексному режимі.

Під час УЗДС, перш за все, визначали три вказані вище гемодинамічні чинники: критичний артеріальний сегмент, функціональна спроможність артерій притоку, функціональна спроможність артерій відтоку.



*Рисунок 2.8 Атеросклеротична бляшка поверхневої стегнової артерії.*

- *Критичний артеріальний сегмент*: ділянка артерії, що найбільше змінює кровоток (Рис.2.8). Починали обстеження з УЗДС артеріального кровотока по стандартним точкам лінійним датчиком 5.6-10.3 МГц або конвексним датчиком 3.3-5.6 МГц. При значних змінах гемодинамічних характеристик між двома точками детально роздивлялись весь сегмент між ними, визначаючи найбільш суттєві зміни артеріальної стінки та просвіту (Рис.2.8).
- Визначали зони оклюзії або стенозу, її локалізацію, довжину, вплив на гемодинаміку за такими параметрами, як швидкість кровотоку ( $V_{max}$ ), індекс резистентності (IR), характер доплерівської кривої (трьохфазна, двохфазна чи однофазна).
- Початок ураження рахували від останньої ділянки з нормальним кровотоком. Дистальний рівень ураження визначали за появою кровотоку або візуалізацією прохідного просвіту артерії.
- *Функціональна спроможність артерій притоку*. Функціональну спроможність артерій притоку визначали за типом доплерівської кривої (Рис.2.9). Магістральний (трьохфазний) кровоток вважали ознакою спроможності артерій притоку, колатеральний (двох- або монофазний) ознакою недостатності притоку



*Рисунок 2.9 Ділянка стенозу з двохфазним резистентним кровотоком*

та показанням для обстеження проксимальніших артеріальних сегментів. Проводили обстеження аорти та клубових артерій за допомогою УЗД конвексним датчиком 3-5.6 МГц., якщо інформації від УЗД було недостатньо - призначали додаткове дообстеження: ангіографію або КТ-ангіографію.



- *Функціональна спроможність артерій відтоку.* Ознаками спроможності артерій відтоку вважали їх прохідність та кровотоку. Визначали прохідність артерій нижче критичного артеріального сегмента, прохідність артерій стопи та нижньої третини гомілки.

Також під час УЗД звертали увагу на наступні дані

- локалізацію, кількість та довжину гемодинамічно значущих уражень,
- морфологічний характер ураження артерії: атеросклеротична бляшка, наявність кальцинозу, тромботичні маси в просвіті артерій.
- придатність великої підшкірної вени для використання в якості аутоотрансплантата при шунтуванні.

Якщо отриманих даних було недостатньо для вибору методики, планували ангіографію, із можливим переходом в реваскуляризаційну процедуру, або КТ-ангіографію.

**Ангіографія.** Ангіографія надає цінну інформацію щодо анатомії артеріального дерева та візуалізації гемодинаміки в режимі реального часу, але її інтервенційність та ризик ускладнень обмежує її застосування в якості суто діагностичної процедури. Ангіографію застосовували у випадках недостатньої інформативності неінвазивних досліджень, як діагностичну методику з переходом в оперативне втручання.

Ангіографії виконували на апараті Philips Alura F920. (деталі, опис апарата, фото)

**Техніка ангіографії:** Під місцевою анестезією під УЗ-контролем виконували пункцію загальної або поверхневої стегнової артерії по Сельдінгеру. Встановлювали інтрод'юсер 6F, виконували ангіографію артерій нижньої кінцівки. По провіднику 0,035" заводили діагностичний катетер. Вручну або за допомогою інжектора виконувалось контрастування артеріального дерева нижньої кінцівки препаратом Ультравіст.

При ураженні клубових артерій застосовували контралатеральний ретроградний доступ із встановленням інтрод'юсера типу «destination».

При аналіз отриманих даних (Рис.2.10, Рис.2.11) звертали увагу на локалізацію ділянки найбільших гемодинамічно значущих змін, її довжину, морфологічний характер змін, стан просвіту (оклюзія, субоклюзія, стеноз), характер кровотоку по артеріям притоку та відтоку. Розвиненість колатеральних артерій. Швидкість кровотоку по сегментах за темпом проходження контрасту, контрастування вен, як ознаку наявності відтоку від стопи та гомілки.

Наявність артерій відтоку (Рис.2.12) вважали фактором, який визначає можливість реваскуляризації, як такої, внаслідок підвищеного периферичного



*Рисунок 2.10 Критична ділянка.  
Оклюзія підколінної артерії*



*Рисунок 2.11 Численні стенози  
поверхневрі стегнової артерії*



*Рисунок 2.12 Прохідні артерії  
відтоку: задня та передня*



опору кровотоку. Без відновлення кровотоку по артеріям нижньої третини гомілки підшовної дуги спроби застосування будь якої методики

реваскуляризації вважали прогнозовано неефективною, тому, залежно від клінічної ситуації, пацієнту пропонували ангіопластику, консервативне лікування або ампутацію кінцівки

**Ступінь гемодинамічної компенсації.** Гемодинамічну компенсацію визначали, як співвідношення оклюзійно-стенотичних уражень артеріального дерева та проявів ішемії тканин стопи. Гемодинамічна компенсація залежить від ступеню розвитку колатеральних артерій, функціональної спроможності артеріол та капілярів, гемодинамічні характеристики крові, темпів розвитку артеріальної недостатності та ін. Зміни в магістральних судинах не завжди прямопропорційно пов'язані ішемічним ураженням тканини стопи. Порівняння ступіню ішемії стопи з даними інструментальних досліджень дозволяє оцінити наявність компенсації або декомпенсації порушень кровотоку. Показаннями до реваскуляризації вважали лише гемодинамічно декомпенсовані ураження артерій нижньої кінцівки..

#### **2.4.4 «Ризик/користь» реваскуляризації.**

Підсумком комплексного обстеження, згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF, 2019), було визначення співвідношення «ризик/користь» за наступними критеріями.

- Ймовірність *успішної реваскуляризації*.
- Ймовірність погіршення кровотоку після втручання.
- Травматичність обраної методики для пацієнта.
- Ймовірність збереження опорної функції стопи.
- Щоденна активність пацієнта.
- Індивідуальні потреби пацієнта щодо покращення якості життя.

- Очікувані терміни відновлення активності пацієнта та покращення якості життя.

## **2.5 Планування та виконання реваскуляризації.**

Спираючись на дані обстеження, ми обирали оптимальний для кожного випадка метод реваскуляризації – рентгенендоваскулярну, хірургічну або гібридну

При плануванні реваскуляризації завжди враховували можливість інтраопераційної корекції втручання: комбінування прийомів відкритої та ендоваскулярної методик в межах одного втручання

**Ангіопластика – методика вибору.** В першу чергу, ми завжди розглядали можливість ангіопластики.

Рентгенендоваскулярна методика (ангіопластики) в якості методики вибору була обрана з наступних причин:

- Рентгенендоваскулярні методики надають можливість перейти від діагностичної процедури до лікувальної із одного доступу і без відтермінування.
- Ендоваскулярна контрастна візуалізація артеріальної анатомії забезпечує інтраопераційний рентгенконтроль.
- Застосування ендоваскулярних технік, надає можливість відновлення кровотоку в дрібних судинах гомілки та стопи. Така процедура може бути як окремою операцією, так і складовою комплексного втручання – відновлення кровотоку в судинах відтоку.
- Застосування ангіопластики дозволяє відновити кровоток на декількох сегментах артеріального дерева без підвищення травматичності втручання.
- Під час ангіопластики спрямування кровотоку до найбільш ураженої ділянки виконується під постійним рентген-контролем.

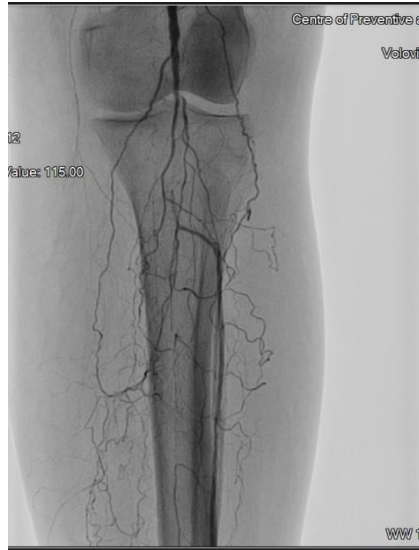
- Мінінвазивність ангіопластики дозволяє застосувати її у соматично важких хворих, для яких небезпечні більш травматичні методики реваскуляризації та наркоз.
- Мінінвазивність ангіопластики створює умови для ранньої активізації пацієнта та відновлення активної ходьби через 2-12 годин після процедури реваскуляризації. Рання активізація з опорою на стопу є критично важливою для підтримання прохідності реконструйованої ділянки шляхом підтримання достатньої швидкості кровотоку по всім артеріям кінцівки.
- Відсутність травматичних доступів, збереження нормальної анатомічної структури тканин нижньої кінцівки дає можливість повторного застосування рентгенодваскулярних методик.
- На ділянках з активним інфекційним запаленням м'яких тканин застосування хірургічних доступів небезпечна поширенням інфекційного процесу. Переважна більшість ендovasкулярних реваскуляризацій дистальних артерій виконується шляхом маніпуляцій із прокола загальної або поверхневої стегнової артерії. Тому ангіопластика можлива навіть при некротично-запальних змінах тканин гомілки та стопи.
- Ендovasкулярна техніка дає можливість відновити кровоток в підошовній дузі. Прохідність підошовної дуги є вирішальним фактором для загоєння трофічних уражень стопи, а також для функціонування артеріальних реконструкцій– в якості артерій відтоку нижньої кінцівки.

### ***Техніка виконання***

*Доступ.* Зазвичай виконували пункцію загальної чи поверхневої стегнової артерії за Сельдінгером в дистальному напрямку під УЗ-контролем. Залежно від локалізації уражень та прогнозованого перебігу втручання, інтрод'юсер встановлювали антеградно (по напрямку кровотока) чи ретроградно (проти току крові), на боці ураження (іпсилатерально) або на протилежній кінцівці (контралатерально). За

показаннями виконували ретроградну пункцію передньої великогомілкової артерії під УЗ-контролем.

*Оцінка кровотока.* Встановлювали інтрод'юсер 6 F, через який вводили контраст Ultravist 370 20 мл зі швидкістю 4-6 мл / с та проводили артеріографію (Рис.2.13).

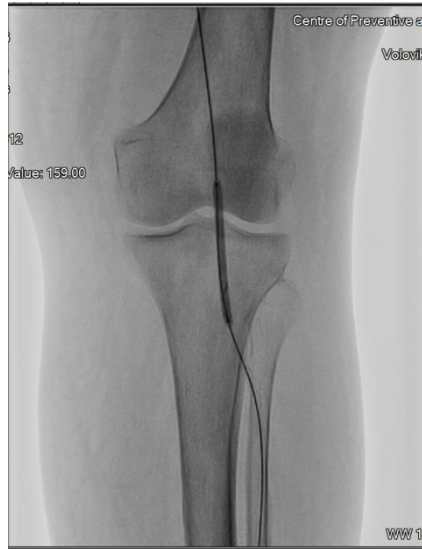


*Рисунок 2.13. Ангіографія: оклюзія підколінної артерії.*

Візуалізацію просвіту дистального відділу гомілкової артерії з подальшим заповненням підошовної дуги вважали ознакою високої ймовірності відновлення кровотоку по данній артерії.

*Ангіопластика.* Через зону оклюзії був проведений гідрофільний провідник 0,035”, підтримуваний катетером 5F. Проходження зони оклюзії здійснювалось внутрішньоламінарно за допомогою напрямної 0,014 ”, підтримуваної балонним катетером відповідного розміру.

Балон роздували, розширюючи просвіт в звуженому місці – виконували ангіопластику (Рис.2.14).



*Рисунок 2.14. Ангіографія: балонна ангіопластика підколінної артерії.*

Перш за все, намагались відновити кровоток в ангіосомній магістральній артерії. При технічній неможливості прямої реваскуляризації намагались відновити кровоток будь-якій з трьох гомілкових артерій із заповненням підшовної дуги та ураженої ангіосоми.

Якщо неможливо було пройти за допомогою балонного катетера, ми використовували мікрокатетер. Балонний катетер був введений і розміщений в зоні оклюзії або стенозу, після чого була проведена ангіопластика.

У випадках декількох ділянок, що потребували реваскуляризації, ангіопластику виконували в декілька етапів.

У випадках, коли повне відновлення магістрального кровотоку до ангіосоми було технічно неможливо, концентрувались на відновленні кровотоку в проксимальних уражених ділянках.

Після видалення катетера контрольна артеріографія оцінила відновлення кровотоку в ангіосомі та кінцівці в цілому.

*Оцінка результатів.* Після здуття балону виконували рентген-контроль (Рис.2.15). Оцінювали правильність контуру просвіту артерії, швидкість проходження контрасту, заповнення магістральних та колатеральних артерій, підшовної дуги та цільової ангіосоми.

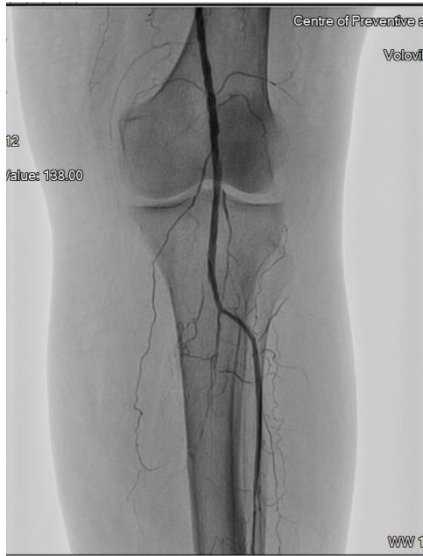


Рисунок 2.15. Ангіографія: підколінна артерія прохідна..

У випадку ригідного стенозу судини розглядали доцільність встановлення стента.

При *мультифокальних (багаторівневих)* ураженнях хірургічна тактика була наступна:

На **I етапі** всім пацієнтам з мультифокальними ураженнями виконували *проксимальну реваскуляризацію*, Потім виконували контрольну ангіографію і заміряли швидкість заповнення контрастом артерій стопи та ураженої ангіосоми: При швидкості контрастування  $\leq 4$  сек втручання закінчували – 23,9% випадків,  $> 4$  сек – виконували **II етап: повну реваскуляризацію** – 80%

Після ангіопластики або хірургічного усунення/шунтування найбільш проксимальної ураженої ділянки оцінювали ефект відновлення кровотока за даними ангіографії або УЗД. При відновленні кровотока в підошовній дузі та уражених ангіосомах задачу вважали виконаною, навіть якщо живлення відновлювалось через колатеральні, а не магістральні, артерії. При повній оклюзії магістральних артерій гомілки та стопи та технічній неможливості відновити кровоток по ним, подальші спроби реваскуляризації припиняли за умови покращення кровотока на проксимальних сегментах,. Покращення кровотока визначали за контрастуванням артеріального дерева гомілки та стопи, а також по швидкості проходження контрасту по прохідним артеріям. Швидке

проходження контрасту свідчить про низький периферійний опір та розвинені колатеральні аретрії. Пацієнту рекомендовали дозовану ходьбу та подвійну антиагрегантну терапію під наглядом судинного хірурга.

*Завершення втручання.* Інструменти та інтрод'юсер видаляли. Місце пункції підлягало мануальній компресії з подальшим накладанням давлячої пов'язки або застосовували спеціальної системи для закриття отвору в артерії (AngioSeal, Perclose, Starclose та ін.).

### **Хірургічна реваскуляризація.**

Основні застосовані види хірургічних реваскуляризацій – шунтування, ендартеректомія, тромбектомія. При виконанні шунтування для дистального анастомоза обирали найбільш функціонально спроможну артерію відтоку. **Ангіосомної концепції** спеціально не дотримувались, але при аналізі результатів враховували, чи була обрана артерія ангіосомною.

Хірургічну реваскуляризацію обирали при високій ймовірності неефективності ангіопластики – *подовжених* або *ригідних* оклюзіях, Довжиною оклюзії, яка є показанням до хірургічної реваскуляризації, згідно рекомендаціям TASK-II, є 20 см. Відповідно, **подовженими** вважали оклюзії приблизно >20 см, однак точно цього параметру не дотримувались, зважаючи на інші фактори. Крім довжини оклюзії, враховували характер оклюзії за даними УЗД: атеросклеротичні бляшки, інтенсивність кальцинозу, тромботичні маси із визначенням їх щільності. **Ригідними** вважали зміни артеріальної стінки, які на УЗД давали ехотінь, за рахунок щільної сполучної тканини або кальцинозу. Також враховували доступність зони оклюзії з точки зору травматичності хірургічного доступу.

Зазвичай, хірургічної реваскуляризації обирали при локальних коротких оклюзіях біфуркації загальної стегнової артерії, синдромі Лериша, неефективність попереднього ендоваскулярного втручання. При плануванні хірургічної реваскуляризації обов'язково визначали прохідність артерій відтоку.

При оцінці артерій відтоку спирались на класифікацію Рутерфорда, але подальший підрахунок балів не проводили, вважаючи це несуттєвим для виконання поставленої задачі,

**Техніка виконання** на прикладі підколінно-задньогомілкового шунтування (Рис.2.16).

*Доступи.*



*Рисунок 2.16: Доступи до підколінної та передньої великогомілкової артерії.*

*Оцінка кровотоку.* Виконувалась візуальна та пальпаторна оцінка ураженого сегменту, характер ураження (атеросклеротичні бляшки, кальциноз, тромбоз), функція артерій притоку, спроможність артерій відтоку за ретроградним кровотоком, наявність ділянок артеріальної стінки, придатних для шунтування.

*Реконструкція.* Основними відкритими втручаннями були ендартеректомія, тромбектомія та шунтування. При виконанні шунтування перевагу надавали аутовенозному шунтуванню, у випадках відсутності аутовени ми використовували протез або комбінований шунт.

*Оцінка результату.* Інтраопераційне виконання УЗДС або доплерографії, порівняльна динамічна оцінка параметрів кровотоку.

*Завершення операції.* Пошарове ушивання рани з дренажуванням.

**Гібридна реваскуляризація.** Гібридна реваскуляризація є комбінацією відкритої та ендоваскулярної технік в межах одного втручання. Гібридну



реваскуляризацію ми розглядали, як похідну від ендоваскулярної методики, тому що основні етапи втручання виконували з боку просвіту артерії та із застосуванням рентген-контролю.

**Показання:** При подовжених/резистентних оклюзій в складі мультифокальних артеріальних уражень застосовували гібридну реваскуляризацію.

Гібридне втручання планували за потреби в рентген-візуалізації ефективності оперативного втручання, необхідності виконання ангіопластики після відкритої тромбектомії, необхідність ангіопластики в артеріях відтоку при виконанні шунтування.

Інтраопераційне застосовування гібридних методик часто було обумовлено технічними ускладненнями під час виконання ангіопластики або хірургічної реваскуляризації.

Гібридні втручання зазвичай починали з відкритого етапу, тромбектомії або ендартеректомії, потім проводили ангіопластику, в кінці операції робили контрольну ангіографію.

Альтернативними методиками вважали ендоваскулярну аспіраційну або ротаційно-аспіраційну тромбектомію, а також застосування регіонарного тромболісиса. Всі методики передбачали комбінування з ангіопластиком.

Гібридну реваскуляризацію ми розглядали, як похідну від ендоваскулярної методики, тому що основні етапи втручання виконували з боку просвіту артерії та із застосуванням рентген-контролю. Задачі гібридної реваскуляризації співпадали з задачами ангіопластики: збільшення об'ємного кровотоку в кінцівці та спрямування кровотоку до ураженої ділянки.

### ***Техніка виконання***

**Доступи.** Зазвичай застосовували латеральний доступ до загальної стегнової артерії. Такий вибір обумовлений зручністю доступу для хірургічних маніпуляцій та виконання рентгенендоваскулярних втручань к в проксимальному, так і в дістальному напрямку. При наявності гемодинамічно

значущих артеріальних уражень, що вимагали хірургічних маніпуляцій, доступ виконували в найближчому до ураження та найзручнішому для виконання місці. Наприклад, доступ до поверхневої стегнової та підколінної артерій в дистальному отворі привідного каналу, доступ до підколінної артерії та тібіоперонеального стовбура в верхній третині гомілки, доступи до передньої та задньої великогомілкових артерій на гомілці.

*Оцінка кровотоку.* Візуально оцінювали кровоток по артеріям притока та відтока. Ознаки недостатності кровотоку вважали показаннями до ангіографії. За даними якої виконували хірургічну або ендovasкулярну реваскуляризацію. При подовжених/резистентних оклюзіях в складі мультифокальних артеріальних уражень застосовували гібридну реваскуляризацію.

*Реконструкція.* I етап: Виконували хірургічне усунення перешкод кровотоку в місці доступу, а також в проксимальному та дистальному напрямку. Основними хірургічними прийомами були тромбектомія або ендартерекотомія (Рис.2.17)..



*Рисунок 2.17: Відкрита тромбектомія.*

II етап: *Ангіопластика.* Після хірургічного усунення перешкоди кровотоку, виконували ангіографію і визначали гемодинамічно значущі ураження в проксимальному та дистальному напрямку. Виконували ангіопластику, після чого робили контрольну ангіографію (Рис.2.18).



*Рисунок 2.18 Балонна ангіопластика та контрольна ангіографія.*

*Оцінка результату.* Відновлення кровотоку оцінювали за пульсацією артерій в рані, даними ангіографії, даними інтраопераційного УЗД.

*Завершення операції.* Видаляли ендovasкулярні інструменти, виконували ушивання артеріотомного отвору, пошарове ушивання рани з дрениванням.

**Катетер-спрямований тромболізис.** В якості самостійного лікування в досліджуваній групі пацієнтів тромболізис не застосовували. Всі випадки застосування тромболізу складались із комбінування тромболізу та ангіопластики.

*Показання:* гостра ішемія нижньої кінцівки.

Гострою вважали ішемію нижньої кінцівки в терміни до 14 діб.

*Доступи.* Виконували пункцію загальної чи поверхневої стегнової артерії за Сельдінгером під УЗ-контролем, встановлювали інтрод'юсер 6F,

*Оцінка кровотока.* Через інтрод'юсер заводили провідник, по якому встановлювали діагностичний катетер. В катетер вводили рентгенконтрастна речовини (Ультравіст) для візуалізації просвіту артеріального русла.

Гемодинамічні характеристики оцінювали за швидкістю зникнення контрасту із артеріального русла та депонування його в певних локаціях.

*Реконструкція:* В зону тромбозу по провіднику 0,035” заводили катетер, виконували аспірацію тромботичних мас, катетер просували до відчуття легкого опору, фіксували. В катетер болюсно вводили стартову дозу тромболітика, пацієнта переводили в палату. Методика: до 2 діб, потім – ангіопластика.

Решту тромболітика вводили впродовж 4 годин, потім переводили на введення гепарина інфузоматом 1000 ОД на годину.

Через 24 години виконували контрольну ангіографію, визначали ділянки гемо динамічно значущих стенозів та оклюзій, виконували ангіопластику.

*Оцінка результату.* Динаміку під час інфузії оцінювали за клінічними та УЗ ознаками. Результат тромболізу оцінювали за даними контрольної ангіографії.

*Завершення процедури.* Видалення інтрод’юсера, давляча пов’язка або застосування системи для закриття отвору в артерії (AngioSeal, Perclose, Starclose та ін.).

Ефективність реваскуляризації оцінювали за скаргами пацієнта, клінічними змінами, за параметрами кровотоку за даними ультразвукового сканування.

## **2.6 Післяопераційний моніторинг**

Період моніторингу складав 1 рік. Активне лікування та спостереження за пацієнтом, планові огляди та вчасна корекція лікування в післяопераційному періоді безпосередньо впливають на результати реваскуляризації.

Складові активного моніторингу. Активний моніторинг передбачає вчасну хірургічну санацію (debridement), щоденну ходьбу з опорою на стопу з одночасним розвантаженням ураженої ділянки (offloading), фонову

медикаментозну підтримку, планові контрольні огляди та огляди за необхідністю.

**Хірургічна санація (debridement).** При позитивному ефекті реваскуляризації застосували комплексне лікування діабетичної стопи: поступове збільшення щоденної активності, хірургічна санація (debridement), застосування сучасних методик лікування рани (V.A.C.), розвантаження уражених ділянок стопи (offloading), контроль інфекції, медикаментозна підтримка (антикоагулянти, антиагреганти).

Вчасна та компетентна хірургічна санація – debridement – безпосередньо впливає як на загоєння ран, так і на ймовірність збереження кінцівки. Різноманітність локальних уражень стопи робить неможливим стандартизований підхід до лікування діабетичної стопи і суттєво залежить від компетентності лікуючого лікаря. Хірургічну санацію, контроль інфекції, застосування V.A.C.-терапії (Рис.2.19), ми намагались виконувати самостійно в усіх можливих випадках.



*Рисунок 2.19. V.A.C. терапія в післяопераційному періоді.*

**Щоденна активність.** Щоденне фізіологічне навантаження на стопу вважали необхідною умовою функціонування артеріальної реконструкції та

збереження нижньої кінцівки в цілому. Пацієнтам рекомендували ходьбу 2-3 км на добу із щоденним поступовим збільшенням дистанції

**Розвантаження уражених ділянок стопи (offloading).** Одночасно з підвищенням щоденної активності намагались уникнути травматизації ураженої ділянки (*offloading*) за допомогою пов'язок, спеціального взуття тощо. Залучення фахових ортезистів було епізодичним в зв'язку з відсутністю в Україні налагодженої відповідної системної допомоги.

**Медикаментозна підтримка.** Медикаментозна підтримка складалась з ухвалених консенсусом судинних хірургів антиагрегентів та антикоагулянтів, антибіотикотерація при поширенні інфекційного процесу та недостатній ефективності місцевого лікування.

**Контрольні огляди.** Планові контрольні огляди виконувались через 2 години після реваскуляризації, 1 добу, 7 діб, 2 місяці, 6 місяців та через 1 рік.

Під час контрольних оглядів проводили динамічну оцінку ознак ішемії, контроль гемодинамічних показників за допомогою УЗДС, програмоване застосування хірургічної санації, VАС-терапії, корекцію консервативного лікування, При ознаках прогресування оклюзійно-стенотичних змін в артеріях нижньої кінцівки розглядали можливість повторної реваскуляризації. Прогресування ішемічних змін вважали абсолютними показаннями до повторної реваскуляризації або вирішення питання про велику ампутацію кінцівки.

**Статистичний аналіз.** Статистичний аналіз проводився з використанням статистичного пакету вільного доступу EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [199].

Для статистичної обробки результатів було обрано аналіз виживаності методом Каплана-Майєра за критерієм Логранка із визначенням медіани виживаності, довірчого інтервалу, р-значення (p.value).. Порівняльний аналіз в підгрупах проводили за точним критерієм Фішера, між групами – за критерієм Ст'юдента.

## **Групи порівняння.**

Основна група (ДР-диференційована реваскуляризація) – пацієнти, яким виконана реваскуляризація за диференційованим алгоритмом вибору методики реваскуляризації на базі ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС в період 2015-2020рр.

В першу групу порівняння (ГП1) увійшли хворі на ішемічну діабетичну стопу, яким була виконана **хірургічна реваскуляризація**: стегново-підколінні, підколінно-гомількових та підколінно-стопові шунтування на базі Київської клінічної лікарні №1 в період з 2001 по 2006 роки. Діагностика артеріальних уражень проводилась за допомогою УЗДС та, за показаннями, діагностичної ангиографії. Результати хірургічних реваскуляризацій частково висвітлені та проаналізовані в дисертаційній роботі Ю.М.Гупала «Обґрунтування хірургічних методів покращення кровопостачання стопи у хворих на цукровий діабет».

В другу групу порівняння (ГП2) увійшли хворі на ішемічну діабетичну стопу, оперовані за **ендоваскулярною методикою** в період 2013-2014рр. на базі ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС.

**Групи ДР, SP.** Для порівняльного аналізу ефективності диференційованого застосування методик реваскуляризації (група ДР) ми обрали дані дослідження **SPINACH** (група SP). Дослідження SPINACH (Surgical reconstruction versus Peripheral Intervention in pAtients with critical limb 95schemia) - проспективне мультицентрове дослідження за даними 21 клініки Японії, було закінчено в 2017р,

## **Висновки до розділу 2.**

1. Виконано ретроспективний аналіз хірургічних та ендovasкулярних реваскуляризацій у хворих на ішемічну діабетичну стопу.
2. Розроблено гіпотезу покращення результатів реваскуляризації.

3. Визначено дизайн дослідження з визначенням критеріїв включення та виключення з дослідження, початкових та кінцевих точок, критеріїв оцінки ефективності реваскуляризації.

4. Визначено критерії діагностики, що спираються на дані УЗД перед операцією, інтраопераційної ангіографії: визначення найбільш ураженої ділянки, стан артерій притоку та відтоку за якісними ознаками – прохідністю та типом доплерівської кривої.

5. Визначено особливості хірургічної тактики реваскуляризації, що спирається на ангіосомну концепцію та передбачає можливість інтраопераційної зміни методики реваскуляризації.

Основні положення розділу викладені в публікаціях «Ангіосомна концепція при реваскуляризації артерій гоміюки та стопи у хворих із цукровим діабетом» [200], «Результати хірургічного лікування хворих із ішемічною формою синдрому діабетичної стопи та ураженням артерій підколінно-гомількового сегмента» [201], «Гібридні, ендоваскулярні та відкриті хірургічні втручання в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок» [160,202], «Ангіосомна реваскуляризація стопи у хворих на цукровий діабет» [160]



### РОЗДІЛ 3. Результати обстеження.

Діабетична ішемічна стопа діагностована в 133 спостереженнях. Реваскуляризація визнана недоцільною на етапі первинного огляду в 3 спостереженнях. Причини відмови були пов'язані з поширеними некротичними змінами стопи та гомілки, які виключали можливість збереження функціональної спроможності стопи навіть при максимально ефективній реваскуляризації.

Клінічний приклад. Пацієнтка Н. Під час первинного огляду, включно з УЗДС артерій нижньої кінцівки, виконання реваскуляризації визнано можливим, але *недоцільним*. Успішна реваскуляризація не забезпечить збереження функціональної спроможності стопи.

Рекомендована первинна велика ампутація кінцівки.



Рисунок 3.1 Поширена флегмона кукси стопи.

В 130 спостереженнях пацієнти були обстежені за допомогою неінвазивних методів (УДС, КТ-ангіографія), після чого була запропонована реваскуляризація за однією з методик. При необхідності отримання додаткової інформації, планували діагностичну ангіографію з подальшим переходом в процедуру реваскуляризації за однією з методик – ендovasкулярною, відкритою або гібридною.

В 5 спостереженнях після виконання ангіографії реваскуляризація за будь-якою методикою визнана неможливою в зв'язку з повною оклюзією

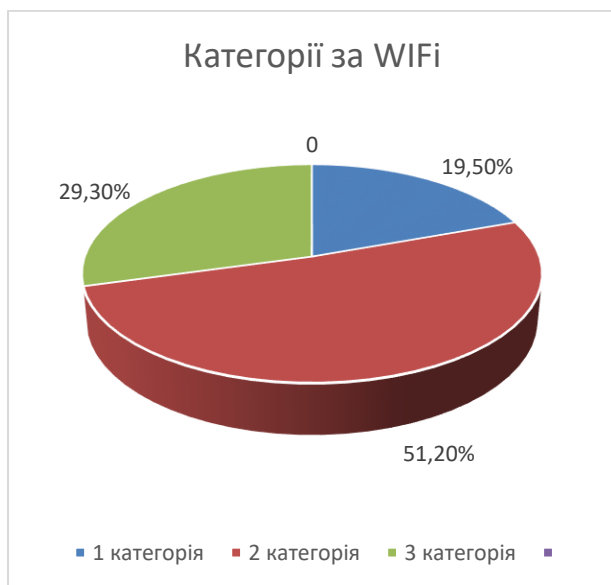
магістральних артерій гомілки та стопи та недостатньо розвиненими колатеральними артеріями.

### 3.1 Ураження стопи.

Виділено три характеристики уражень стопи, на які зважали при виборі методики реваскуляризації та при оцінці її результату: категорія ураження за класифікацією WIFi, тип ішемічного ураження, локалізація ураження.

Пацієнти з ураженнями стопи категорії 0 (біль спокою, пошкоджень шкіри немає) за дизайном дослідження були виключені.

**3.2 Категорія ураження стопи за WIFi.** За класифікацією WIFi ураження розділили на 3 групи, відповідно 3 категоріям від 1 до 3 (Рис.3.2).



*Рис.3.2 Розподіл трофічних уражень стопи за WIFi*

**1 кат.** - невелика, неглибока виразка переднього відділу стопи; відсутність відкритої кістки, крім дистальної фаланги, відсутність гангрен.

Клінічний опис: незначна втрата тканин. Можна врятувати за



*Рисунок 3.3 Некроз V пальця стопи.*

допомогою ампутації пальця (1 або 2 пальців) або аутодермоплатсикою (Рисунок 3.3.)

Ураження 1 категорії відмічені в 24 (19,5%) спостереженнях.

**2 кат.** – Більш глибока виразка з відкритою кісткою, суглобом або



*Рисунок 3.4 Некрози всіх пальців стопи.*

сухожиллям; як правило, не включаючи п'яту; неглибока виразка п'яти, без залучення п'яткової кістки, гангренозні зміни обмежуються пальцями.

Клінічний опис: велика втрата тканин, яка може бути вилікувана за допомогою ампутацій кількох пальців або стандартного покриття шкіри після трансметатарсальної ампутації (Рисунок 3.4)

Ураження 2 категорії відмічені в 63 (51,2%) спостереженнях.

**3 кат.** – велика глибока виразка з ураженням передньої частини стопи та/або середня частина стопи; глибока виразка п'яти на всю товщину, ураження п'яткової кістки (Рис. 3.5)..



*Рисунок 3.5 Некроз кукси стопи.*

Клінічний опис: велика втрата тканин, яка може бути врятована лише за допомогою складної реконструкції стопи або нетрадиційної трансметатарсальні ампутації (Шопара або Лісфранка). Лікування потребує пластикою клаптем шкіри або складного лікування рани, необхідне для великих дефектів м'яких тканин

Ураження 3 категорії відмічені в 36 (29,3%) спостереженнях.

### **3.3 Тип ураження тканин стопи.**

Було виділено 3 типи ураження: некроз, трофічна виразка та післяопераційна рана, що не загоюється (Рис.3.6).



*Рисунок 3.6 Трофічні порушення: виразка, некроз,*

Такий розподіл був обумовлений урахуванням співвідношення патогенетичних чинників – ішемії, нейропатії та інфекції – яке визначало перебіг патології та стратегією лікування.

**Трофічні виразки** відмічені в 17 (13,7%) спостереженнях (Рис.3.7), Патогенетична особливість трофічної виразки з точки зору гемодинаміки є визначна роль ішемії. Для загоєння чистої трофічної виразки достатньо успішної ревазуляризації та профілактики розвитку інфекції.

**Некротичні** ураження стопи відмічені в 61 (49,6%) спостереженні (Рис.3.8). За наявності некротичних уражень ревазуляризація є першим етапом хірургічного



*Рисунок 3.7 Трофічна виразка п'яткової ділянки*



*Рисунок 3.8 Некроз V пальця стопи.*

лікування і потребує подальшого вчасного хірургічного вилаєння некрозів, виконання малих ампутацій, резекцій стопи, боротьби з поширенням інфекції, контроль спалаху запалення внаслідок реперфузії тощо.

Наявність **післяопераційної рани, що не загоюється** (Рис.3.5), означає попереднє хірургічне лікування в умовах ішемії. Особливостями такого типу уражень є поширення інфекції на фасціальні проміжки стопи, ригидність до антибіотиків, більші обмеження опорної функції стопи. Ці особливості, в свою чергу, впливають на віддалені результати реваскуляризації потребують правильної та вчасної корекції. Післяопераційні рани, що не загоюються відмічені в 45 (36,6%) спостереженнях.

### **3.4 Локалізація уражень артерій**

Відповідно особливостям артеріальних уражень при цукровому діабеті, артерії нижньої кінцівки розділені наступним чином: проксимальні- артерії нижньої кінцівки до рівня коліна, дистальні - артерії гомілки та стопи, при ураженні двох рівнів ураження – мультифокальні.

За даними УЗД (Рис.3.10), ураження проксимального сегменту відмічені в 31 (25,2±3,9%) спостереженнях, дистального – в 46 (37,4±4,4%), мультифокальні ураження – в 46 (37,4±4,4%).



*Рисунок 3.10 Артеріальні ураження за УЗД*

За даними інтраопераційної ангіографії (Рис.3.11), розподіл гемодинамічно значущих уражень був наступний: ураження проксимального сегменту відмічені в 26 ( $21,1 \pm 3,7\%$ ) спостереженнях, дистального – в 41 ( $33,3 \pm 4,2\%$ ), мультифокальні ураження – в 56 ( $45,6 \pm 4,5\%$ ),



*Рисунок 3.11 Артеріальні ураження за ангіографією.*

При статистичному аналізі результатів УЗД та ангіографії за критерієм Ст'юдента статистично значущої різниці виявлено не було (Таб.3.1).

Різниця даних УЗД та ангіографії, яка потребувала б інтраопераційної зміни попереднього плану втручання, склала 16,2%, а достовірність передопераційної УЗД – 83,8%.

*Таб. 3.1 Порівняння даних УЗД та ангіографії.*

Методи діагностики	УЗД	ангіографія	p
проксимальні	25,2±3,9%	21,1±3,7%	0,446
дистальні	37,4±4,4%	33,3±4,2%	0,501
мультифокальні	37,4±4,4%	45,5±4,5%	0,199

Діагностика артеріальних уражень нижньої кінцівки за допомогою УЗД при плануванні реваскуляризації є достовірною, за умови достатньої фахової підготовки спеціаліста, розуміння задач діагностики та чітко визначених критеріїв.

### **Висновки до розділу 3.**

1. Виконано аналіз результатів обстежень. Виявлено, що серед всіх пацієнтів, які мали показання до реваскуляризації, втручання виконано в 92,5% випадків.
2. Досліджено розподіл трофічних уражень за категорією WIFi та типом змін: некрози, виразки та післяопераційні рани, що не загоюються. Переважали ураження 2 кат. за WIFi - 51,2%, неротичні зміни стопи - 49,6%.
3. Обґрунтовано застосування УЗД артерій нижніх кінцівок для вибору методики реваскуляризації та планування інтраопераційної тактики – співпадіння даних УЗД та ангіографії – 83,8%.

Основні положення розділу викладено в публікаціях автора «Вибір методики реваскуляризації у хворих на ішемічну діабетичну стопу» [203], «Ischemic diabetic foot: wound-related revascularisation» [204], «Ангіосомна реваскуляризація стопи у хворих на цукровий діабет» [160].



## РОЗДІЛ 4. Результати реваскуляризацій

Виконано 123 реваскуляризацій 94 нижніх кінцівок у 91 пацієнтів з ішемічною діабетичною стопою. Спроби реваскуляризації були неуспішними в 2 спостереженнях.

Розподіл втручань за рівнем ураження артерій наведено на Рис.4.1.



Рисунок 4.1 Розподіл реваскуляризацій за рівнем артеріальних уражень.

Результати реваскуляризацій наведені в таблиці 4.1.

Таб. 4.1 Загальні результати реваскуляризацій

Критерій	N	%	Довірчий інтервал (95%)
Безампутаційна виживаність	105	85,4±3,2%	77,9-91,1%
Загоєння трофічних порушень	77	62,6±4,4%	53,4-71,2%
Уникнення повторних втручань	102	82,9±3,4%	70,6-85,7%
Функціональна спроможність кінцівки	98	79,7±3,6%	71,5-86,4%

Проведено аналіз віддалених результатів впродовж 1 року після реваскуляризації. Померло 5 (4,1%) пацієнтів, із них 2 (1,6%) протягом 30 діб після реваскуляризації. Причини всіх летальних випадків – серцево-судинні події. В 3 (2,5%) спостереженнях летальна подія відбулась після великої ампутації нижньої кінцівки і зафіксована, як негативний фінал лікування. В 2 (1,6%) спостереженнях летальна подія відбулась після загоєння трофічних порушень і визнана не пов’язаною наслідками реваскуляризації.

**Безампутаційна виживаність.** Показник уникнення великої ампутації нижньої кінцівки протягом 1 року після реваскуляризації склав 85,4% (105 спостережень).

**Функціональна спроможність кінцівки.** Функціональну спроможність кінцівки – збереження опори на стопу при самостійній ходьбі без необхідності протезування або застосування додаткових засобів (милиць, інвалідних візків тощо) – була збережена в 98 (79,7%) спостережень.

**Загоєння.** Загоєння ран та трофічних порушень стопи протягом 1 року відмічені в 62,6% спостережень.

**Повторні реваскуляризації.** Всього було виконано 21 повторна реваскуляризація у 15 пацієнтів, що складає 17,1% від загальної кількості втручань. З них ендovasкулярних – 12 (57,1%), хірургічних – 4 (20,1%), гібридних – 5 (23,8%) - Рис.4.2.

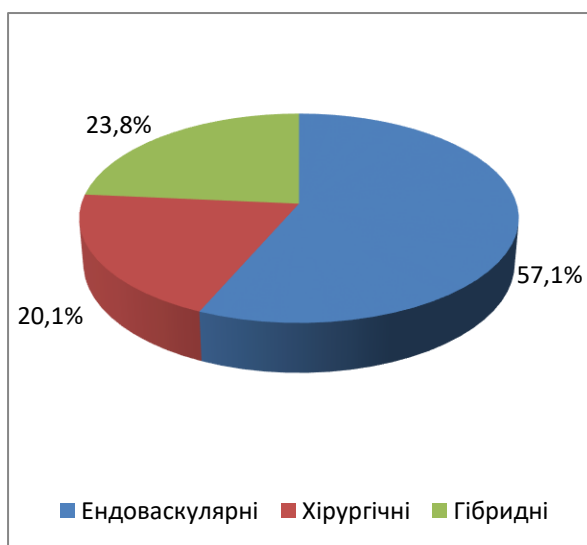


Рисунок 4.2 Розподіл повторних втручань за методиками.

Гібридні реваскуляризації обирали переважно при повторних втручаннях. Ендоваскулярним, навпаки, надавали перевагу при першій реваскуляризації.

Повторні втручання, виконані впродовж 1 міс. після операції вважали пов'язаними з післяопераційними ускладненнями. Впродовж 1 міс. після операції було виконано 6 (24,0%) реваскуляризацій, результатом 4 (66,7%) з них була велика ампутація.

#### 4.1 Результати реваскуляризацій за окремими методиками.

Розподіл застосування методик реваскуляризацій був наступний (Рис.4.3): ендоваскулярних реваскуляризацій було виконано 90 (73,2%), хірургічних – 24 (19,5%), гібридних – 9 (7,3%).



Рисунок 4.3 Розподіл реваскуляризацій за методиками

Для статистично коректної оцінки результатів реваскуляризацій, гібридні втручання було вирішено об'єднати з рентгеноваскулярними, враховуючи їх відносно малу кількість.

Катетер-спрямований тромболізис розглядали, як похідну рентгеноваскулярної методики. В досліджуваній групі пацієнтів в якості окремої методики лікування катетер-спрямований тромболізис не застосовували, він був складовою етапного лікування за схемою «тромболізис-ангіопластика».

Методика виконана в 4 спостереженнях, результати були об'єднані з результатами рентгенендоваскулярних реваскуляризацій.

Проведено порівняння результатів реваскуляризацій за точним критерієм Фішера по двом підгрупам: ДР1 – ендovasкулярні/гібридні, ДР2 – хірургічні (Таб. 4.2).

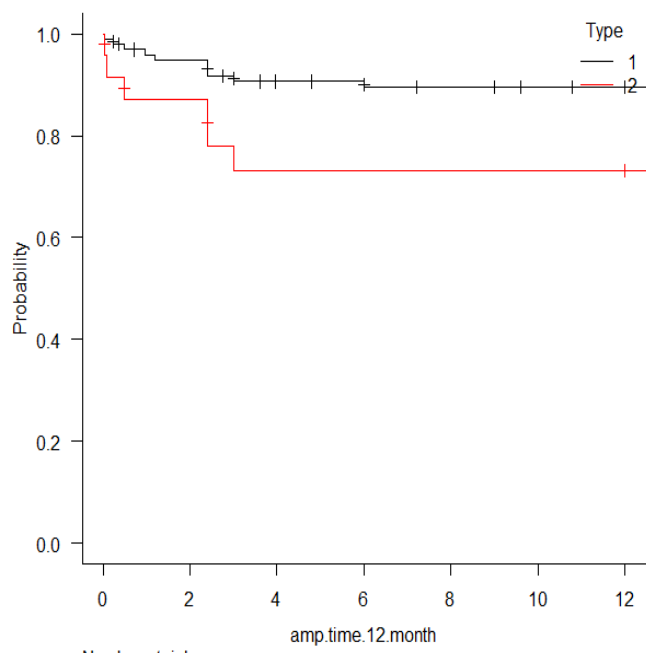
*Таб.4.2 Результати реваскуляризацій за методиками.*

Критерій		ДР1: Ендovasкулярні/гібридні	ДР2: Хірургічні
		N=99	N=24
Безампутаційна виживаність	кількість	91	19
	відсоток	91,9±2,7%	79,2±8,3%
	p.value	0,077	
Загоєння	Кількість загоєнь	66	11
	Відсоток	66,7±4,7%	45,8±10,2%
	p.value	0,086	

**Безампутаційна виживаність.** Ймовірність безампутаційної виживаності протягом 1 року при рентгенендоваскулярних або гібридних методиках – 91,9%, при хірургічних втручаннях – 79,2±8,3%.

На рисунку 4.4 наведено криву безампутаційної виживаності для двох методик реваскуляризації: хірургічних реваскуляризаціях (1) або рентгенендоваскулярних/гібридних (2).

Виявлена відмінність не є статистично значущою ( $p=0,077$  за логранговим критерієм).



*Рисунок 4.4 Безампутаційна виживаність ендovasкулярні (1) та хірургічні (2) реvasкуляризації.*

Незначна відмінність пов'язана з більш частим застосуванням хірургічних реvasкуляризацій при повторних втручаннях, які є прогнозовано більш важкою категорією реvasкуляризацій.

**Загоєння** Статистично значущої залежності загоєння трофічних змін від методики втручання (Рис.4.5) доведено не було ( $p.value=0,086$ ).

Медіана загоєння склала 0,25 року (95% ВІ=0.2-0.4) при рентгенендоваскулярних та 0,6 року (95% ВІ=0.2-NA) при хірургічних реvasкуляризаціях. Ймовірність загоєння трофічних порушень протягом 1 року

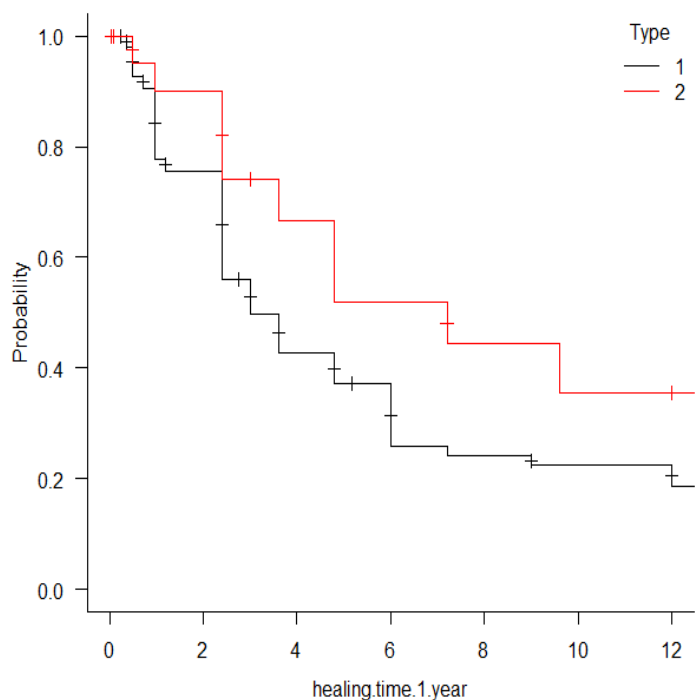


Рисунок 4.5 Залежність загосння від методики реваскуляризації: 1 – ендovasкулярні, 2- хірургічні.

після рентгенендоваскулярних реваскуляризацій склала 66,7%, після хірургічних реваскуляризації 45,8%.

#### 4.2 Залежність результатів від дотримання ангіосомної концепції.

Відносно дотримання ангіосомної концепції диференційовані реваскуляризації (ДР) поділили на 2 підгрупи: підгрупа ДРа – ангіосомні, підгрупа ДРн – неангіосомні (Рис.4.6). При виконанні *ендоваскулярних* реваскуляризацій намагались виконувати ангіосомно-спрямовану реваскуляризацію, неангіосомну реваскуляризацію виконували при повних резистентних оклюзіях ангіосомних артерій. При *хірургічних* реваскуляризаціях на ангіосомній концепції не фокусувались, якщо ангіосомна артерія була прохідна, реваскуляризацію вважали ангіосомною.

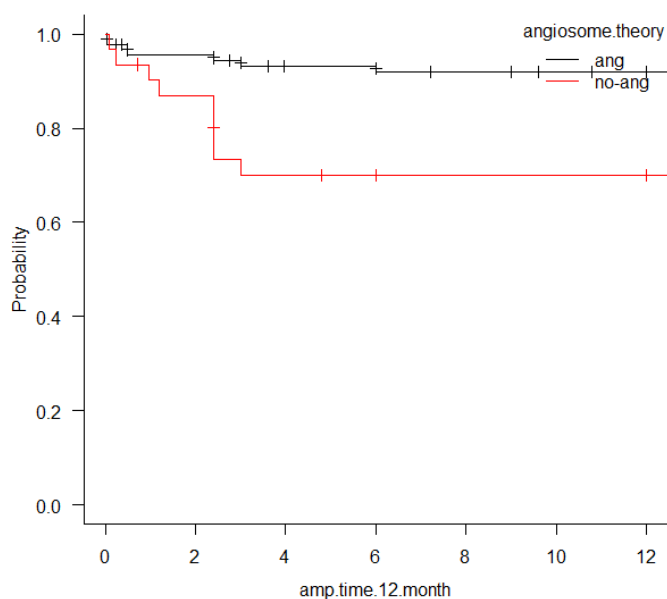


*Рисунок 4.6 Ангіосомні та неангіосомні ревазуляризації.*

Результати ревазуляризацій, залежно від дотримання ангіосомної концепції наведені в таблиці 4.3

*Таб. 4.3 Результати ангіосомних та неангіосомних ревазуляризацій.*

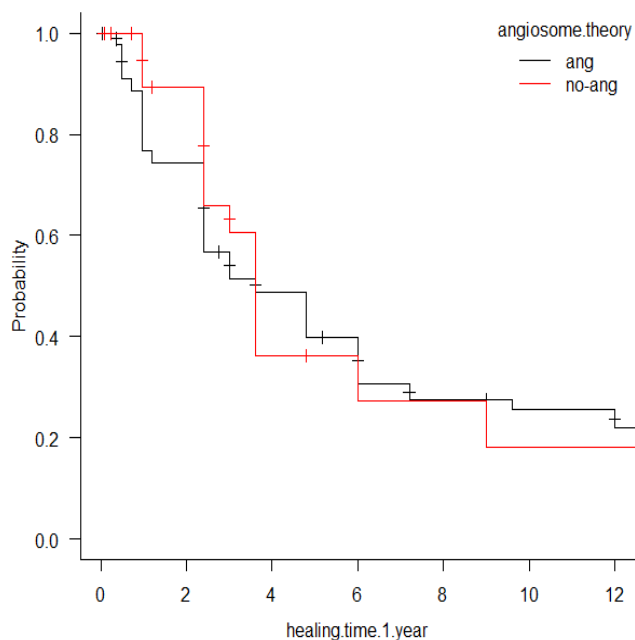
Критерій		ДРА: Ангіосомні N=92	ДРН: Неангіосомні N=31	p.value
Безампутаційна виживаність	Кількість	83	22	0,011
	Відсоток	90,2±3,1%	71±8,1%	
Загоєння	Кількість	61	16	0.114
	Відсоток	67,7±4,9%	50,0±8,8%	
	Медіана загоєння	3,6 міс	3,6 міс	0,703
	Довірчий інтервал	2.4-6 міс	2.4-9 міс	



*Рисунок 4.8 Безампутаційна виживаність: ангіосомна та неангіосомна реваскуляризація*

На рисунку 4.8 наведено криву безампутаційної виживаності для ангіосомній реваскуляризації (ang) та непрямій реваскуляризації (no-ang). Виявлено статистично значущу відмінність при дотримання ангіосомної концепції при реваскуляризації стопи та гомілки ( $p.value=0,004$ ). Ймовірність безампутаційної виживаності впродовж 1 року при ангіосомній реваскуляризації (direct revascularization) склав 90,2%, при непрямій (indirect revascularization) – 71%.





*Рисунок 4.9 Залежність загоєння трофічних порушень від дотримання ангіосомної концепції*

Натомість залежності загоєння трофічних порушень від ангіосомної концепції (Рис.4.9) виявлено не було ( $p=0,702$ ). Медіана загоєння склала 3,6 міс (ДІ 95% 2,4-6) після ангіосомних та 3,6 міс (ДІ 95% 2,4-9) після неангіосомних реваскуляризацій. Терміни загоєння трофічних уражень в післяопераційному періоді, ймовірно, більше залежать не су динних факторів – хірургічного місцевого лікування, контролю інфекції, медикаментозної підтримки, розвантаження уражених ділянок та щоденної активності пацієнта.

Отримані результати свідчать, що дотримання ангіосомної концепції та спрямування кровотоку до найбільш ураженої ішемією ділянки стопи, дозволяють отримати кращі результати в порівнянні з неангіосомною реваскуляризацією.

Більша ефективність реваскуляризації з дотриманням ангіосомної концепції пов'язана із контрольованим спрямуванням кровотоку до найбільш ураженої ішемією ділянки стопи.

### 4.3 Реваскуляризації при мультифокальних ураженнях.

При порівнянні виявлених на діагностиці артеріальних змін та ділянок артерій, де виконували втручання (Рис.4.10) виявлено наступне:

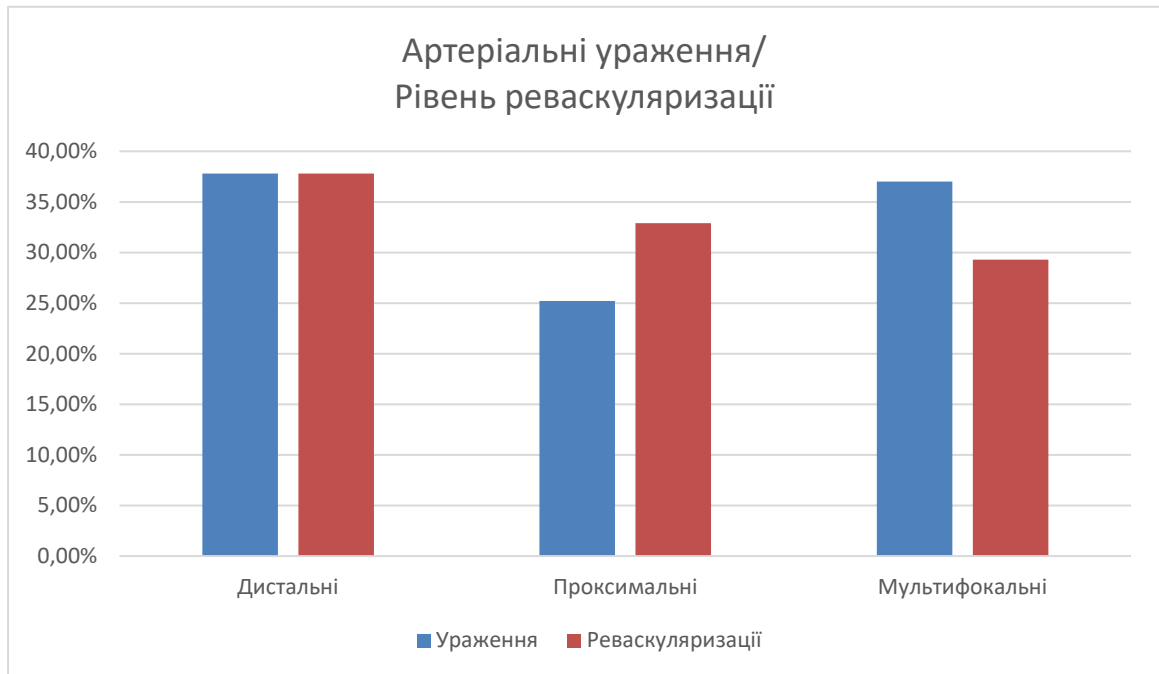


Рисунок 4.10 Порівняння виявлених артеріальних змін та рівня реваскуляризацій

В 100% діагностованих дистальних уражень виконували дистальну реваскуляризацію.

- В 100% проксимальних уражень так виконували проксимальної реваскуляризації.

У випадках мультифокальних (дворівневих) уражень в 76,1% випадків виконано повну реваскуляризацію. В 23,9% мультифокальних уражень виконували лише реваскуляризацію проксимального артеріального сегмента.

При порівнянні результатів втручань при мультифокальних ураженнях із застосуванням суто проксимальної або мультифокальної реваскуляризації отримано наступні результати (Таб.4.4).

Таб.4.4. Результати проксимальних та мультифокальних втручань при мультифокальних ураженнях.

Рівень втручання	Безампутаційна виживаність				Загоєння			
	%	мед	ДІ	р	%	мед	ДІ	р.
Проксимальні, N=11	90,9±8,2%	2,6	0,2-3,1	0,817	63,6±14,5%	0,25	0,08-NA	0,244
Мультифокальні, N=35	82,9±6,4	2,0	1,3-2,3		57,1±8,4%	0,5	0,2-0,6	

\*мед – медіана загоєння

\* ДІ – довірчий інтервал

Статистично значущої різниці за безампутаційною виживаністю та загоєнням знайдено не було. Таким чином, суто проксимальної реваскуляризації при мультифокальному ураженні магістральних артерій нижньої кінцівки може бути цілком достатньо для отримання задовільних клінічних результатів. Дані УЗДС артерій гомілки та стопи в цьому випадку залишаються без змін і будуть свідчити про відсутність покращення кровотоку по магістральним артеріям. Клінічний ефект проксимальної реваскуляризації ми пов'язуємо із збільшенням сумарного кровотоку по всім артеріям гомілки та стопи, магістральним і колатеральним, якого може бути цілком достатньо для загоєння трофічних змін та збереження кінцівки.

#### 4.4 Ступінь уражень за WiFi.

Проведено аналіз результатів реваскуляризацій в залежності від важкості трофічних уражень стопи відповідно категоріям класифікації WiFi.

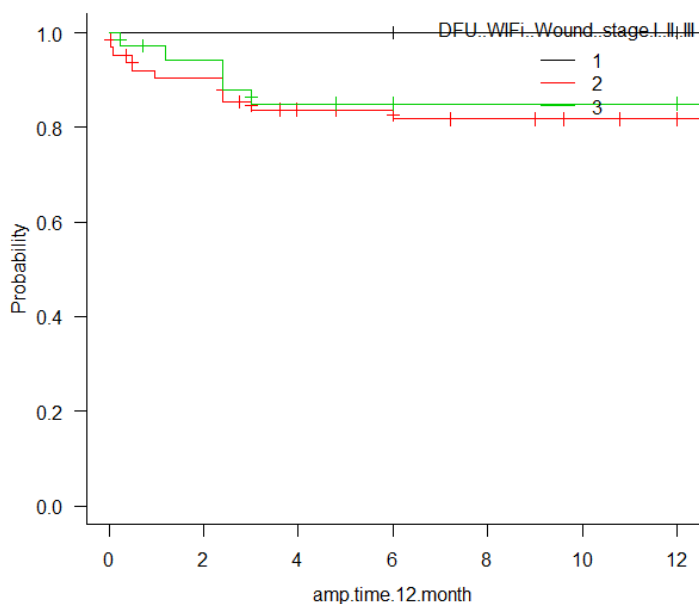
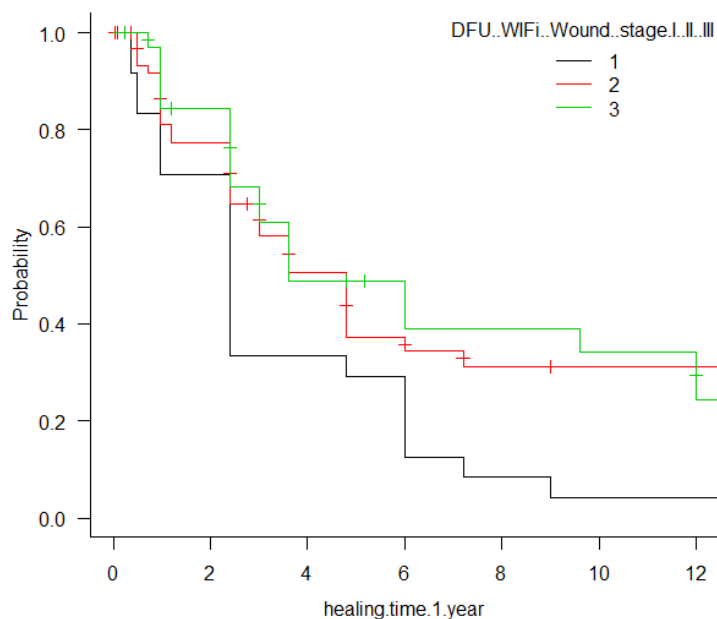


Рисунок 4.11. Безампутаційна виживаність: Категорії за WIFi

На рисунку 4.11 наведено криві безампутаційної виживаності для ураженнях 1 кат. (1), ураженнях 2 кат. (2) та ураженнях 3 кат. (3). Виявлено статистично значущу залежність від важкості трофічних уражень за WIFi. Безампутаційна виживаність при ураженнях 1 кат. склала 100%, 2 кат. – 79,7%, 3 кат. – 85,7%.

Виявлено статистично значущу відмінність ( $p.value=0,015$ ) загоєння від категорії уражень тканин стопи за WIFi (Рис.4.12).

Загоєння впродовж року при ураженнях 1 кат. Відмічені в 95,8% спостережень, 2 кат в 54,0%, 3 кат. В 55,6%. Цілком очікуваним результатом було більш швидке загоєння при найменших пошкодженнях тканин стопи. Майже однакові рівні загоєння при 2 та 3 категорії за WIFi пов'язано із збільшенням питомої ваги в післяопераційному лікуванні ішемічної діабетичної стопи інших, несудинних, заходів – хірургічні санації, контроль інфекції, розвантаження уражених ділянок, збільшення щоденної активності, V.A.C. терапія, медикаментозна підтримка.



*Рисунок 4.12. Загоєння трофічних порушень. Категорії WIFi.*

В більшості випадків вплив на подальше лікування з нашого боку був лише консультативним, лише в найважчих випадках дотримання ми намагались безпосередньої виконувати та контролювати несудинні фактори перебігу патології після відновлення живлення в стопі та гомілці. Відновлення кровотоку в ішемізованих ділянках стопи викликає посиленням запальної відповіді на поширення інфекції – синдромом реперфузії. Посилення запалення стопи після реваскуляризації сприймається лікарями, які не знайомі з синдромом реперфузії, як негативна ознака, що вимагає термінової ампутації кінцівки. Тому компетентна оцінка та стратегія післяопераційного лікування в найважчих випадках спричинила наближення результатів 3 категорії до категорії 2.

#### **4.5 Повторні реваскуляризації.**

Результати повторних реваскуляризацій оцінювали за тими ж головними критеріями, як і первинні ревакуляризації: безампутаційна виживаність протягом року та загоєння трофічних порушень. Порівняльні результати первинних та вторинних реваскуляризацій наведені в таблиці 4.5.

Таб.4.5 Порівняльні результати первинних та вторинних реваскуляризацій

Реваскуляризації впродовж 12 міс	Загалом	Безампутація виживаність			Загоєння		
		N	%	p.value	N	%	p.value
Первинні	102	91	89,2±3,1%	0,589	70	68,6±4,5%	0,119
Повторні	21	15	71,4±9,9%		8	38,1±10,6%	

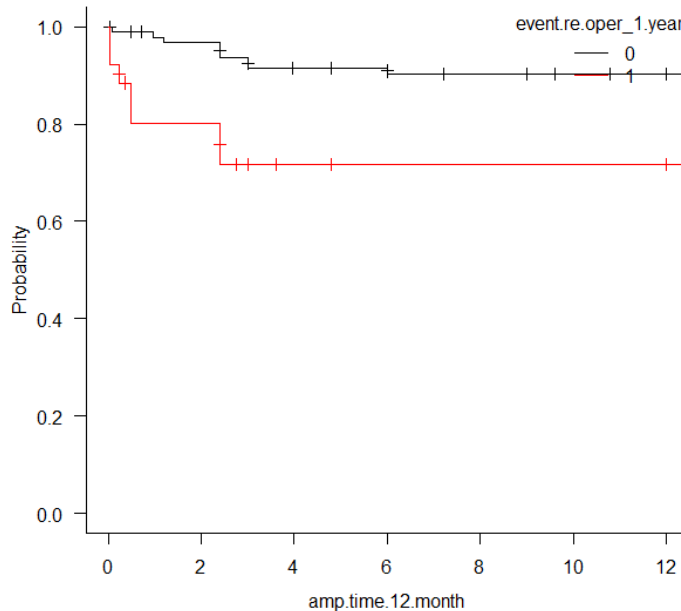
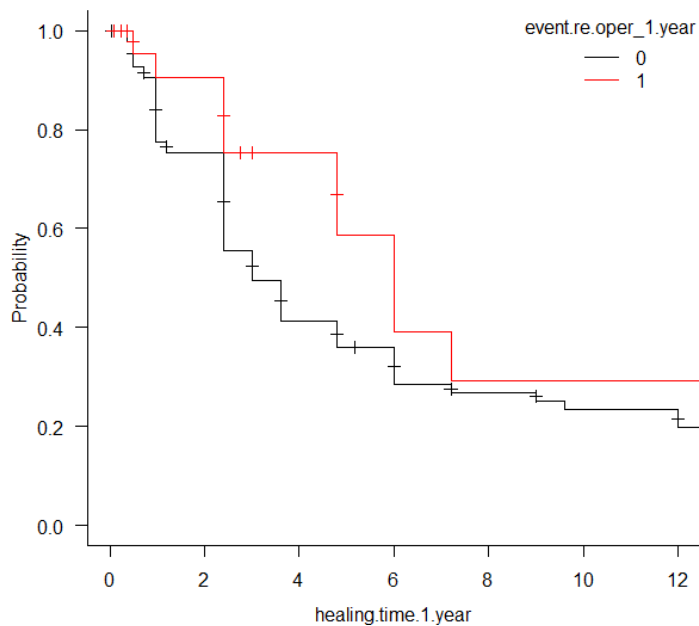


Рисунок 4.12 Безампутаційна виживаність: первинні та повторні реваскуляризації

Статистично значущої різниці між первинними та повторними реваскуляризаціями за безампутаційною виживаністю не виявлено ( $p=0,589$ ). Це підтверджує коректний вибір тактиик при повторних втручаннях.



*Рисунок 4.13 Загоєння після первинних та повторних реваскуляризацій.*

За загоєнням (Рис.4.13) статистично значущої різниці не виявлено ( $p = 0,119$ ). Медіана загоєння після первинних реваскуляризацій склала 3 міс. (ДІ=2,4-4,8міс), після повторних – 6 міс (ДІ=4,8-NA).

Урахування попередніх критеріїв вибору методики реваскуляризації, її ефективність або неефективність, зважаючи на терміни повернення ішемії, дозволило коректно обирати оптимальну методику повторних реваскуляризацій. Заново оцінювали такі важливі гемодинамічні фактори, як функціональна спроможність артерій відтоку, довжина оклюзії та ригідність стенозу. Попередні недоліки були враховані при наступному втручанні, що проявилось в більш частому застосуванні хірургічних та гібридних реваскуляризацій. Це дозволило отримати результати, які статистично не відрізняються від таких при первинних втручаннях.

#### **4.6 Ускладнення реваскуляризацій.**

Ускладнення реваскуляризацій розділили на інтраопераційні та післяопераційні.

Серед найчастіших **інтраопераційних** ускладнень можна виділити тромбози, емболії та оклюзії пошкодженою атеросклеротичною бляшкою. Інтраопераційні ускладнення були виправлені під час операції шляхом тромбектомії, відкритої чи ендovasкулярної аспіраційної, повторною балонною дилатацією. Інтраопераційні ускладнення були вказані в протоколі втручання, але окремо не враховували. Реваскуляризацію закінчували лише за умови усунення інтраопераційних ускладнень.

**Післяопераційним** ускладненням вважали будь-яке прогресування ішемії в терміні 30 діб після реваскуляризації. Наслідками післяопераційної ішемії були ампутації кінцівки або повторні втручання, які були враховані у відповідних категоріях. В 30-денний термін було виконано 6 (28,6%) повторних реваскуляризацій, виконано 7 (36,8%) ампутацій нижньої кінцівки. Найчастішою безпосередньою причиною ішемії був артеріальний тромбоз, який вважали не самостійною патологією, а наслідком інших гемодинамічних факторів: гемодинамічно значущими стенозами або оклюзіями, проксимальніше чи дистальніше, високим периферійним опором, рестенозом в зоні втручання еластичною або пошкодженою бляшкою тощо. Ретромбози без ознак ішемії, як правило, були виявлені випадково при контрольних оглядах. Таким чином, ретромбози, який відбулись на фоні розвитку достатньої колатеральної компенсації, були враховані, як позитивні результати за клінічними ознаками.

#### **4.7 Порівняльний аналіз результатів диференційованих реваскуляризацій.**

##### **4.7.1 Диференційована (ДР) та хірургічна (ГП1) групи порівняння.**

Проведено порівняльний аналіз результатів реваскуляризації, виконаних за диференційованим алгоритмом (група ДР) та хірургічних втручань – група порівняння 1 (ГП1).

Характеристики пацієнтів в групах диференційованій (ДР) та хірургічній (ГП1) групах порівняння за критерієм Стьюдента наведено в Таб 4.6



Таб. 4.6 Характеристики пацієнтів груп ДР та ГПІ.

Групи порівняння		ДР	ГПІ	p.value
		N=133	N=289	
Вік		69,5±8,45	56.3±4.5	0.137
Стать	чоловіки	73 (59,3±4,4%)	126 (43,6±2,9%)	0,367
	жінки	50 (40,7±4,5%)	163 (56,4±2,9%)	0,372
Паління		42,3±4,5%	43,5±4,3%	0.868
Цукровий діабет	тривалість захворювання	13,2±4,6	16,2±5,7	0,746
	глікозильований гемоглобін	10,9±4,62	11,1±6,46	0.986
Індекс маси тіла		33.27±4,58	32.27±3.61	0,874
Сечовина, ммоль/л		9,42±6,16	8,67±7,48	0,328
Креатинін, мкмоль/л		104,6±6,82	98,6±5,83	0,661
Ампутувана друга н/кінцівка		4,9±1,9%	6.3±1,6%	0,611
Трофічні зміни стопи	Некроз	49,6±4,5%	53,3±3,4%	0,537
	Виразка	13,8±3,1%	11,8±1,9%	0,572
	П/о рана	36,6±4,3%	34,9±3,2%	0,764
Уражені артерії	Проксимальні	25,2±3,9%	33,3±3,3%	0,152
	Дистальні	37,4±4,4%	35,1±2,9%	0,664
	Мультифокальні?	37,4±4,4%	31.6±3,2%	0,308

Результати реваскуляризацій наведені в таблиці 4.7. В якості критеріїв було обрано кількість пацієнтів, яким була показана реваскуляризація, кількість виконаних реваскуляризацій, їх співвідношення, післяопераційна безампутаційна виживаність.

Таб 4.7 Результати реваскуляризацій за диференційованим алгоритмом та хірургічних реваскуляризацій.

Реваскуляризації	Група ДР	Група ГПІ	p.value
Хворих на ішемічну діабетичну стопу	133	289	
Реваскуляризацій	123	186	0,849
Післяопераційна безампутаційна виживаність	105 (85,4±3,2%)	165 (88,7±2,6%)	
Частота застосування реваскуляризацій	92,2±2,3%	64,4±3,2%	< 0,001

При порівнянні кількості пацієнтів, які потребували реваскуляризації, та тих, кому вона була виконана, отримали статистично значущу різницю між групою ДР - 92,2%, та групою ГП1 – 64,4% ( $p=0,032$ ). Статистично значущої різниці між групами за безампутаційною виживаністю виявлено не було: група ДР – 87,8%, група ГП1 – 88,8% ( $p=0,849$ ). В групі ДР соматично важкий стан не вважали протипоказанням до реваскуляризації, таким пацієнтам пропонували ендovasкулярну реваскуляризацію. В групі ГП1 суттєво обмежували можливість дистальний втручань важкий соматичний стан та поширення інфекційно-некротичних процесів.

Окремо звертали увагу на результати реваскуляризацій за рівнем втручання: дистальні, проксимальні та мультифокальні ураження артерій. Такий розподіл важливий з точки зору технічного виконання втручання. Для статистичного аналізу даних застосували метод дискретного розподілу за критерієм Фішера. Результати аналізу наведені в таблиці 4.7

*Таблиця 4.8 Розподіл реваскуляризацій за рівнем втручання.*

Рівень втручання	Група ДР			Група ГП1		
	уражень	втручання	p	уражень	втручання	p
дистальні	54	50	0,834	125	58	>0,001
проксимальні	42	42		85	85	
мультифокальні	37	31		12	0	

При порівнянні результатів двох груп виявлено наступні відмінності. В групі ДР мультифокальні ураження вважали показаннями до ендovasкулярних або гібридних реваскуляризацій. В групі ГП1 мультифокальне ураження вважали протипоказанням до реваскуляризації:

За результатами порівняння двох груп отримано наступний висновок: диференційоване застосування реваскуляризації дозволить збільшити обсяг хворих, що підлягають реваскуляризації з 64,4% до 92,5% при незначних відмінностях за показником безампутаційної виживаності – 88,6% проти 87,9% відповідно. Диференційований підхід дозволяє відновити кровоток в гоміліці та

стопі при мультифокальних ураженнях, Застосування диференційованого алгоритму ревазуляризації у соматично важких пацієнтів, суттєво підвищує безампутаційну виживаність в когорті хворих на ішемічну діабетичну стопу, але негативно впливає на загальні результати ревазуляризації. Диференційований алгоритм вибору методики дозволяє на 27,8% розширити показання до ревазуляризації без зниження її ефективності.

#### 4.7.2 Диференційована (ДР) та ендovasкулярна (ГП2) ревазуляризація.

Репрезентативність вибірок за характеристиками пацієнтів в групах диференційованій (ДР) та ендovasкулярній (ГП2) групах порівняння за критерієм Стюдента наведено в Таб 4.9

Таб. 4.9 Характеристики пацієнтів груп ДР та ГП2.

Групи порівняння		ДР	ГП2	p.value
		N=133	N=51	
Вік		69,5±8,45	67,7±9,9	0,905
Стать	чоловіки	73 (59,3±4,4%)	34 (72,5±7,1)	0,362
	жінки	0.122	13 (27,5±7,1)	0,122
Паління		42,3±4,5%	41,9±4,1%	0,969
Цукровий діабет	тривалість захворювання	13,2±4,6	15,2±3,6	0,797
	глікозильований гемоглобін	10,9±4,62	10,4±3,24	0,949
Індекс маси тіла		33.27±4,58	32.89±5,23	0,963
Сечовина, ммоль/л		9,42±6,16	8,92±5,52	0,962
Креатинін, мкмоль/л		104,6±6,82	102,6±3,65	0,801
Ампутувана друга н/кінцівка		4,9±1,9%	6,4±3,6%	0,693
Трофічні зміни стопи	Некроз	49,6±4,5%	55,3±5,9%	0,485
	Виразка	13,8±3,1%	14,9±5,2%	0,654
	П/о рана	36,6±4,3%	40,4±7,2%	0,646
Уражені артерії	Проксимальні	25,2±3,9%	29,8±6,7%	0,543
	Дистальні	37,4±4,4%	38,3±7,1%	0,924
	Мультифокальні	37,4±4,4%	31,9±6,8%	0,507

Задачею диференційованого алгоритму було підвищення ефективності реваскуляризації без зниження частоти її застосування. Критеріями порівняння були обрані незадовільні показники ендovasкулярних реваскуляризацій за період 2013-2014 рр., а саме : *повторні реваскуляризації, загоєння трофічних змін, безампутаційна виживаність*. Порівняння результатів реваскуляризацій, виконаних за диференційованим алгоритмом та ендovasкулярних втручань наведено в Таб. 4.10

Таб. 4.10 *Результати диференційованих та ендovasкулярних реваскуляризацій.*

Реваскуляризації	Група ДР	Група ГП2	p.value
Хворих на ішемічну діабетичну стопу	133	51	0,99
Реваскуляризацій	123	47	
Післяопераційна безампутаційна виживаність	105 (85,4±3,2%)	35 (74,5±6,4%)	0,096
Загоєння	77 (62,6±4,4%)	21 (44,7±7,3%)	0,035
Повторні втручання	21 (17,1±3,4)	15 (31,9±6,8%)	0,034
Частота застосування реваскуляризацій	92,2±2,3%	92,2±3,8%	0,99

Виявлено статистично значущу відмінність між групами ДР та ГП2 за критеріями загоєння трофічних порушень ( $p=0,035$ ) та застосування повторних втручань ( $p=0,034$ ) на користь диференційованого застосування хірургічних методик реваскуляризації. Також слід звернути увагу на збереження показника частоти застосування реваскуляризації ( $p=0,99$ ).

#### **4.8 Порівняння з дослідженнями SPINACH.**

Дослідження SPINACH (Surgical reconstruction versus Peripheral Intervention in pAtients with critical limb isCHemia) - проспективне мультицентрове дослідження за даними 21 клініки Японії, з них в 10 застосовували хірургічну реваскуляризацію, в 9 – ендovasкулярну методику та в 2 – обидві методики. В дослідженні SPINACH окрему увагу приділено хворим на цукровий діабет та аналіз проведено згідно класифікації WiFi, що максимально наближує дизайн дослідження до теми нашої роботи. (Таб.5.4)

Пацієнти, що увійшли в наше дослідження мали дещо важчі ураження стопи за WiFi, порівняно з дослідженням SPINACH (Таб.5/4).

Таб. 4.11 Порівняння результатів в групі ДР з дослідженням SPINACH

Методика		Ендovasкулярна			Хірургічна		
		ДР	SP	p.value	ДР	SP	p.value
Групи		N=99	N=351		N=24	N=197	
Категорія WiFi	W-1	21,2±4,1%	37,0±2,6%	0,026	12,5±6,8%	19,0±2,8%	0,439
	W-2	46,5±5%	40,0±2,6%	0,244	66,7±9,6%	42,0±3,5%	0,023
	W-3	32,3±4,7%	11,0±1,7%	0,001	20,8±8,3%	24,0±3%	0,725
Безампутаційна виживаність		87,9±3,3%	78,0±2,2%	0,026	75,0±8,8%	75,0±3,1%	0,99

В порівнянні з результатами дослідження SPINACH, безампутаційна виживаність була однаковою після хірургічних втручань - 75% vs 75%, (p=0,99) - та кращою після ендovasкулярних – 87,9% vs 78% (p=0,026). Ми не вважаємо, що суттєво випереджуємо перед наших японських колег щодо технічного виконання реваскуляризації. Різниця в результатах обумовлено, на наш погляд, можливістю вибору методики реваскуляризації за даними обстеження в кожному випадку. Таку можливість, за даними дослідження SPINACH, мали лише 2 із 21 клінік Японії, що обумовило відповідні результати. Диференційоване застосування методик реваскуляризації підвищує ефективність лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу без додаткових фінансових та інфраструктурних змін.

#### **Висновки до розділу 4.**

1. Доведено ефективність дотриманням ангіосомної концепції під час реваскуляризації: безампутаційна виживаність після ангіосомної реваскуляризації склала 90,2%, після неангіосомної – 71,1%.

2. Визначено особливості інтраопераційної тактики при мультифокальних артеріальних ураженнях. Часткова, а саме- проксимальна, реваскуляризація може бути так само ефективна, як і повна ( $p=0,817$ ), за умови колатеральної компенсації.

3. Доведено більшу ефективність диференційованого застосування реваскуляризації порівняно з хірургічними або ендovasкулярними методиками. Диференційований підхід дозволяє застосувати реваскуляризацію у більшій кількості хворих на ішемічну діабетичну стопу ( $p<0,001$ ) порівняно з хірургічними втручаннями, а також зменшити кількість повторних операцій ( $p=0,034$ ) та покращити загоєння трофічних змін ( $p=0,034$ ) порівняно з ендovasкулярною методикою.

4. Результати диференційованого застосування реваскуляризації виявились співставні з даними дослідження SPINACH з результатами хірургічних втручань ( $z=0,99$ ) та дещо кращі за ендovasкулярних реваскуляризацій ( $p=0,026$ ) за показником безампутаційної виживаності. Вважаєм це пов'язаним з можливістю вибору методик реваскуляризації, а також їх комбінування в межах одного втручання.

Основні положення розділу викладено в публікаціях автора «Вибір методики реваскуляризації у хворих на ішемічну діабетичну стопу» [203], «Ischemic diabetic foot: wound-related revascularisation» [204], «Ангіосомна реваскуляризація стопи у хворих на цукровий діабет» [160].

## **РОЗДІЛ 5. Аналіз та узагальнення отриманих результатів.**

Проведений аналіз літератури свідчить про актуальність проблеми ішемічної діабетичної стопи, яка є важкою та невизначеною з точки зору стратегії лікування. Патогенетично ішемічна діабетична стопа є наслідком поєднання цукрового діабету та атеросклеротичного ураження артерій нижньої кінцівки. Наявність чи відсутність ішемічного компонента у хворих на діабетичну стопу докорінно змінює прогноз перебігу хвороби та підхід до її лікування [23]. Діабетичні трофічні зміни стопи з захворюваннями периферичних артерій та без них відрізняються за клінічними характеристиками, результатом та предикторами результату (EURODIAL). Враховуючи різну патофізіологію та лікування виразок при наявності захворювань периферичних артерій та без них, слід визначити ішемічну діабетичну стопу та діабетичну стопу без ішемії як два окремих стани [11], що відрізняються за патофізіологією, патогенезом, клінічними проявами та тактикою лікування [61].

Міжнародна робоча група з діабетичної стопи (IWGDF), спираючись на 2 дослідження [63], [64], надає такі дані: біля 50% хворих на діабетичну стопу мають оклюзійно-стенотичні ураження периферійних артерій [65], що було діагностовано по відсутності пульсації на 2 артеріях стопи або по КПП<0,9.

Лікування діабетичної стопи не може бути успішним, якщо ігнорувати судинну складову патогенезу [66–70, 205]. Ураження артерій при цукровому діабеті потребує не корекції стратегії, а принципово іншого підходу до комплексного лікування, ключовою ланкою якої є реваскуляризація [71] .

В МКХ-10 ішемічна діабетична стопа, як окрема нозологія, відсутня і її лікуванням займаються хірурги поліклінік та відділень гнійної зірургії, ендокринологи, терапевти та сімейні лікарі. Відсутність теоретично обґрунтованих рекомендацій щодо лікування ішемічної діабетичної стопи спричиняє визначення стратегії лікування цієї когорти пацієнтів на власний розсуд лікарів різних спеціальностей. Наслідком невизначеності лікування

ішемічної діабетичної стопи є великі ампутації, облік яких на сьогодні в Україні відсутній, та подальше зростання інвалідизації та летальності.

Існування подвійного підходу до однієї патології невизначеність алгоритму діагностики та лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу.

Недооцінка значення ішемічного компоненту та важливість реваскуляризації призводить до невчасного виявлення оклюзійно-стенотичних уражень артерій нижньої кінцівки, застосування реваскуляризації на найважчих стадіях діабетичної стопи або навіть до первинних ампутацій, великих або малих. Судинні хірурги часто не приділяють належної уваги цукровому діабету і займаються лікуванням діабетичної стопи однаково із атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, спираючись на больовий синдром та вважаючи некротичні зміни останніми стадіями ішемії [73]. В той час, як некротичні зміни пальців стопи, за класифікацією WiFi, відносяться лише до 1 кат.

На наш погляд, ішемічна діабетична стопа є окремою нозологією, з власними патогенезом, клінічними проявами, алгоритмом діагностики та стратегією лікування [74].

Внутрішні консенсуси окремих країн, наприклад, Фінляндії та Італії, розглядають хворих на ішемічну діабетичну стопу, як таких, що потребують окремого підходу. Згідно консенсусів цих країн, порушення магістрального кровотоку нижньої кінцівки у хворих на цукровий діабет вважається показанням до реваскуляризації і методикою вибору є ангіопластика.

В переважній більшості країн світу, в тому числі США, Японії та Європейському Союзі, вибір методики реваскуляризації зазвичай визначається досвідом судинних або ендovasкулярних хірургів, можливостями клінік, пріоритетами всередині країни.

Урахування всіх факторів для визначення стратегії лікування - визначається в IWGDF Guidelines 2019 [[65], як співвідношення *«ризик/користь»*.



Важливість термінів виконання реваскуляризації підкреслює дослідження Т. Elgzyri et al. [174]: чим раніше виконана реваскуляризація, тим коротший період загоєння трофічних змін, менше кількість високих ампутацій та летальних наслідків.

Консенсус з Хронічної Ішемії, що загрожує нижній кінцівці, Європейської спілки судинних хірургів 2019р. [1] рекомендує розподіляти пацієнтів, залежно від ймовірності негативного результату реваскуляризації, на відповідні категорії ризику.

Окремо зазначена важливість прийняття спільних рішень, можливість пацієнта, сім'ї та інших зацікавлених сторін висловити судження щодо компромісів між ризиком та ефективністю по відношенню до бажаних цілей.

Основні критерії оцінки ефективності реваскуляризації, які використовують в літературі, це уникнення великої ампутації (free-amputation survival), збереження кінцівки (limb salvage), позитивна динаміка больового синдрому: зникнення болю спокою або збільшення безбольової дистанції, загоєння трофічних порушень, повторні операції.

Аналіз результатів за наведеними критеріями не призводить до однозначних висновків. Збереження кінцівки, як і уникнення великої ампутації, не означає збільшення щоденної активності хворого та покращення якості життя. Загоєння трофічних уражень після реваскуляризації не завжди забезпечує функціональну спроможність стопи. В функціональному відношенні інколи немає суттєвої різниці між збереженням нефункціонуючої стопи та великої ампутації. Терміни загоєння трофічних уражень після реваскуляризації суттєво більші, ніж загоєння рани після великої ампутації. Хоча наявність трофічних уражень не завжди робить неможливим опору на стопу, в певних випадках повернення щоденної активності може бути швидшим після великих ампутацій. Найбільш чіткі та інформативні критерії збереження кінцівки (Limb Salvage), на наш погляд, надали Tefera et al. [175]: функціональна спроможність кінцівки та клінічне покращення.

Проведено ретроспективний аналіз результатів хірургічних та ендovasкулярних реваскуляризацій. В період 2001-2009рр. на базі КМКЛ№1 було виконано 186 реваскуляризацій у хворих на ішемічну діабетичну стопу шляхом стегново-підколінного, підколінно-гомількового та підколінно-стопового шунтування.

Результати реваскуляризацій визнані задовільними, але 103 (35,6%) відмови у виконанні реваскуляризацій за наявності показань до неї оцінено, як незадовільний результат. З метою поширення застосування реваскуляризацій у хворих на ішемічну діабетичну стопу було вирішено поширити ендovasкулярну методику реваскуляризацій.

В період 2013-2015рр. на базі ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС було виконано 40 рентгенендovasкулярних реваскуляризацій у хворих на ішемічну діабетичну стопу. Результати реваскуляризацій визнані незадовільними.. Показник безампутаційної виживаності отримано за рахунок застосування повторних реваскуляризацій. Це свідчить про неефективність методики, що була обрана при первинному втручанні, або інтраопераційні тактичні помилки. З метою поширення застосування реваскуляризацій у хворих на ішемічну діабетичну стопу було вирішено поширити ендovasкулярну методику реваскуляризацій.

З метою збереження низького відсотку відмов в реваскуляризації та підвищення ефективності втручання було вирішено застосувати диференційований вибір методики реваскуляризацій.

Запропоновано удосконалити діагностично-лікувальний алгоритм реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на ішемічну діабетичну стопу. Алгоритм має складатись із двох етапів: I-діагностичного, II – лікувального. Кожен з етапів має відбуватись в межах одного візиту пацієнта. На діагностичному етапі в межах первинного огляду планували за клінічними ознаками визначити необхідність реваскуляризації, за даними УЗД визначити особливості артеріальних уражень обрати оптимальну методику, визначити

доцільність реваскуляризації. На лікувальному етапі планували підвищити ефективність реваскуляризації за рахунок прицільного кровопостачання уражених ділянок згідно ангіосомної концепції. При плануванні передбачено можливу неефективність обраної методики та інтраопераційні ускладнення, що вимагає можливість зміни хірургічної тактики або її корекції в межах одного втручання. Слід зауважити, що в нашій команді кожен судинний хірург володіє УЗДС та рентгенендоваскулярною технікою реваскуляризації. Це дає можливість комплексно оцінювати зміни гемодинаміки на етапі діагностики, під час реваскуляризації та в післяопераційному періоді.

В дослідження включали пацієнтів, які мали трофічні порушення стопи: некрози, післяопераційні рани, що не загоюються, трофічні виразки, цукровий діабет II типу, ураження магістральних артерій нижньої кінцівки, можливість моніторингу в післяопераційному періоді. Із дослідження були виключені пацієнти із пальпаторно визначеної пульсацією артерій стопи, без трофічних порушень, пацієнти, з показаннями до великої ампутації.

Результати оцінювали за безампутаційною виживаністю, збереженням функціональної спроможності стопи, загоєнням трофічних порушень, повторні оперативні втручання. Термін спостереження склав 12 міс.

Всі пацієнти мали важку форму цукрового діабету, середній рівень глікозильованого гемоглобіну був  $10,9 \pm 4,62$ , середня тривалість цукрового діабету на момент реваскуляризації  $13,2 \pm 4,6$  роки. Наявність пульсації артерій стопи вважали базовою клінічною ознакою при первинному огляді. Відсутність пульсації артерій стопи вважалась показанням для подальшого дообстеження з метою визначення можливості реваскуляризації. До трофічних порушень, що є показаннями для реваскуляризації, відносили трофічні виразки стопи та гомілки, вогнищеві некрози стопи та гомілки, гангрену пальців стопи, рани після малих ампутацій та некротомій без ознак загоєння. За допомогою інструментальних обстежень намагались визначити критичний артеріальний сегмент; функціональну спроможність артерій притоку та відтоку. Критичним

артеріальним сегментом ми вважали артеріальну ділянку, яка найбільше змінює гемодинаміку в кінцівці. Підсумком комплексного обстеження, згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF, 2019), було визначення співвідношення «ризик/користь».

В першу чергу, завжди розглядали можливість ангіопластики. Перш за все, намагались відновити кровоток в ангіосомній магістральній артерії. При технічній неможливості прямої реваскуляризації намагались відновити кровоток будь-якій з трьох гомілкових артерій із заповненням підшовної дуги та ураженої ангіосоми. У випадках мультифокальних (дворівневих) уражень в 76,1% випадків виконано повну реваскуляризацію. В 23,9% мультифокальних уражень виконували лише реваскуляризацію проксимального артеріального сегмента. Всім пацієнтам з мультифокальними ураженнями виконували проксимальну реваскуляризацію, Потім виконували контрольну ангіографію і заміряли швидкість заповнення контрастом артерій стопи та ураженої ангіосоми: При швидкості  $\leq 4$  сек втручання закінчували (23,9%),  $\leq 4$  сек – виконували повну реваскуляризацію (76,1%).

Хірургічну реваскуляризацію обирали при прогнозованій неефективності ангіопластики – при подовжених або ригідних оклюзіях. У випадках таких оклюзій в складі мультифокальних уражень планували гібридну реваскуляризацію.

Діабетична ішемічна стопа діагностована в 133 спостереженнях. У 10 пацієнтів реваскуляризація з різних причин не була застосована. Виконано 123 реваскуляризації 94 нижніх кінцівок у 91 пацієнтів з ішемічною діабетичною стопою. При статистичному аналізі результатів УЗД та ангіографії статистично значущої різниці виявлено не було. Різниця даних УЗД та ангіографії, яка потребувала б інтраопераційної зміни попереднього плану втручання, склала 16,2%, а достовірність передопераційної УЗД – 83,8%.

Методики реваскуляризації були виділені на 3 групи (Рис.4.4): рентгенендоваскулярні, хірургічні та гібридні. Ендоваскулярних

реваскуляризацій було виконано 90 (73,2%), хірургічних – 24 (19,5%), гібридних – 9 (7,3%). При виконанні *ендоваскулярних* реваскуляризацій намагались виконувати ангіосомно-спрямовану реваскуляризацію, неангіосомну реваскуляризацію виконували при повних резистентних оклюзіях ангіосомних артерій. При *хірургічних* реваскуляризаціях на ангіосомній концепції не фокусувались, якщо ангіосомна артерія була прохідна, реваскуляризацію вважали ангіосомною. Виявлено статистично значущу відмінність при дотримання ангіосомної концепції при реваскуляризації стопи та гомілки ( $p.value=0,004$ ). Ймовірність безампутаційної виживаності впродовж 1 року при ангіосомній реваскуляризації склав 90,2%, при непрямій – 71%. Отримані результати свідчать, що дотримання ангіосомної концепції дозволяє отримати кращі результати.

При порівнянні результатів втручань при мультифокальних ураженнях із застосуванням суто проксимальної або мультифокальної реваскуляризації статистично значущої різниці знайдено не було.

Порівняння результатів реваскуляризацій, виконаних за диференційованим алгоритмом та хірургічних втручань дало наступне. Диференційоване застосування реваскуляризації дозволяє збільшити обсяг хворих, що підлягають реваскуляризації з 64,4% до 92,5% при незначних відмінностях за показником безампутаційної виживаності – 88,6% проти 87,9% відповідно.

Порівняння результатів реваскуляризацій, виконаних за диференційованим алгоритмом та ендovasкулярних втручань виявило перевагу диференційованого застосування хірургічних методик реваскуляризації за загоєнням трофічних порушень ( $p=0,035$ ) та застосування повторних втручань ( $p=0,034$ ) при збереженні частоти застосування реваскуляризації ( $p=0,99$ ), що було однією з задач диференційованого алгоритма.

В порівнянні з результатами дослідження SPINACH, результати нашого дослідження є однаковими за хірургічними втручаннями – 75% проти 75% та

порівняно кращими за ендovasкулярними методиками – 87,9% проти 78%, хоча ця відмінність не є статистично значущою. Ми не вважаємо, що суттєво випереджуємо перед наших японських колег щодо технічного виконання реvascularизації та за матеріальним забезпеченням. Різниця в результатах обумовлено, на наш погляд, можливістю вибору методики реvascularизації за даними обстеження в кожному випадку. Таку можливість, за даними дослідження SPINACH, мали лише 2 із 21 клінік Японії, що обумовило відповідні результати. Диференційоване застосування методик реvascularизації підвищує ефективність лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу без додаткових фінансових та інфраструктурних змін.

### **Висновки до розділу 5.**

1. Вибір теми нашого дослідження обумовлений недостатньою визначеністю підходів до реvascularизації стопи у хворих на цукровий діабет за даними доступних нам літературних джерел.

2. Дослідження складалось з наступних етапів: створення теоретично обґрунтованого алгоритма диференційованого застосування методик реvascularизації, тестування алгоритма на практиці, оцінка результатів та їх аналіз.

3. Отримані результати свідчать про ефективність диференційованого вибору методики реvascularизації та доцільність його впровадження в практику лікування хворих на ішемічну діабетичну стопу.

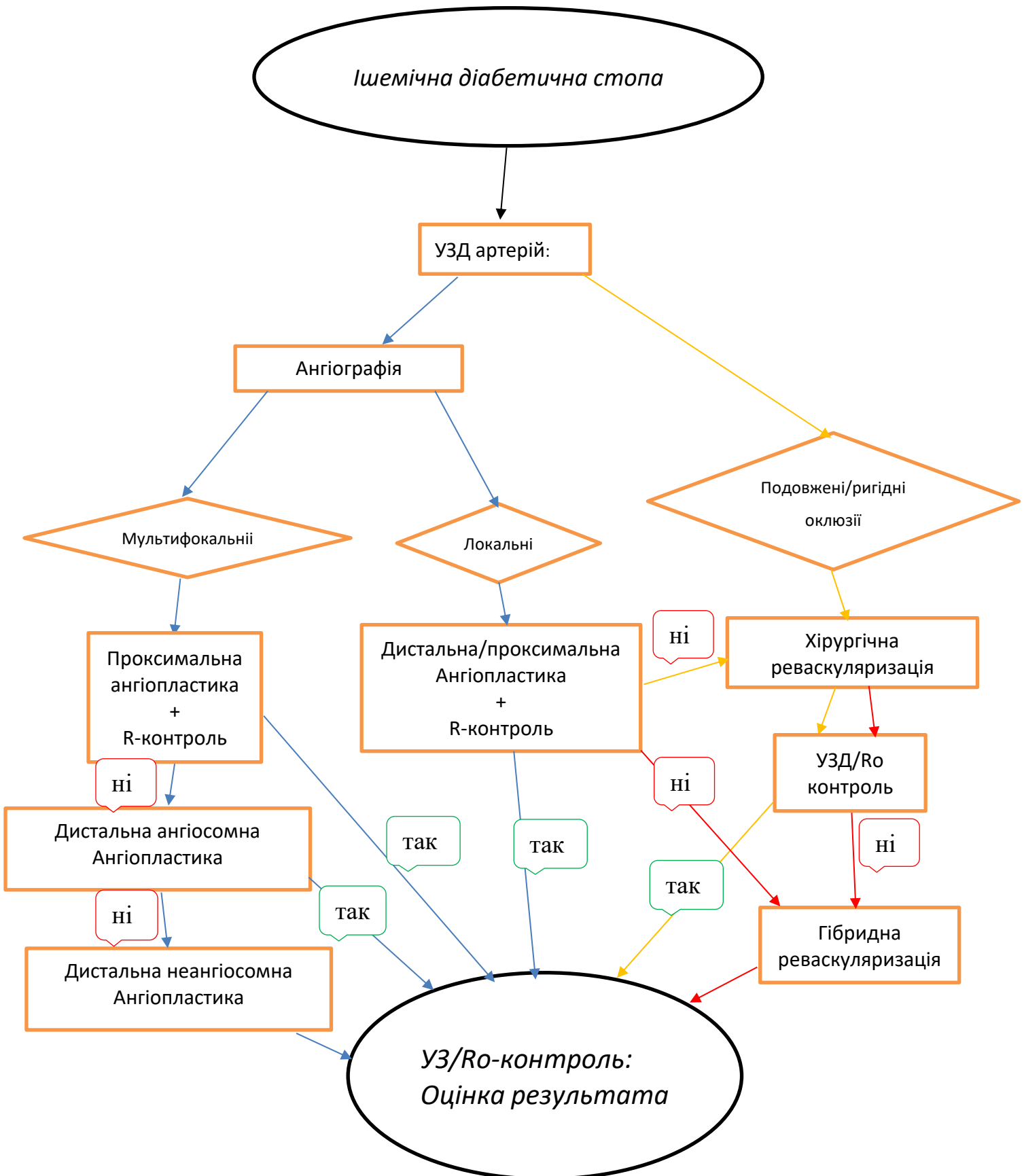
Основні положення розділу викладено в публікації автора «Вибір методики реvascularизації у хворих на ішемічну діабетичну стопу» [203]

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі удосконалено алгоритм застосування методик реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет: підвищено ефективність лікування хворих на цукровий діабет з ураженням артерій нижньої кінцівки. Завдяки диференційованому підходу збільшилась кількість пацієнтів яким виконали реваскуляризацію з 64,4% до 92,5% та зменшилась кількість повторних рентгенендоваскулярних втручань на 16,8%,

1. Розроблено критерії вибору методики реваскуляризації: визначення найбільш ураженої артеріальної ділянки, гемодинамічні характеристики артерій притоку та відтоку за якісними УЗ-ознаками – прохідністю та типом доплерівської кривої.
2. Досліджено ефективність УЗД, як основного методу діагностики, при виборі методики реваскуляризації, що дозволило збільшити кількість пацієнтів, яким виконали реваскуляризацію з 64,4% до 92,5%. Дані ультразвукового дослідження дозволяють планувати виконання реваскуляризації та передбачати можливість інтраопераційної зміни хірургічної тактики.
3. Доведена ефективність часткової (проксимальної) реваскуляризації з показниками безампутаційної виживаності ( $90,9 \pm 8,2\%$  vs  $82,9 \pm 6,4$ ,  $p=0,817$ ) та загоєння рани ( $63,6 \pm 14,5\%$  vs  $57,1 \pm 8,4\%$ ,  $p=0,244$ ). Також доведена ефективність дотримання ангіосомної концепції під час ендоваскулярних та гібридних реваскуляризацій з показниками безампутаційної виживаності 90,2% та загоєння – 67,7%.
4. Розроблено алгоритм диференційованої реваскуляризації та доведена ефективність спрямованого відновлення кровопостачання в найбільш уражених ангіосомах, що дозволило досягти рівня післяопераційної безампутаційної виживаності 85,40%, загоєння трофічних порушень 62,6% спостережень, а також зберегти функціональну спроможність стопи у - 79,7%.

## Алгоритм диференційованої реваскуляризації





## Список використаних джерел:

[1] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J v., Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 2019;69:3S-125S.e40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>.

[2] Bolton L. Peripheral arterial disease: Scoping review of patient-centred outcomes. *International Wound Journal* 2019;16:1521–32. <https://doi.org/10.1111/iwj.13232>.

[3] Jelani Q ul ain, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Current Atherosclerosis Reports* 2018;20. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0742-x>.

[4] Poredos P, Poredos P. Peripheral arterial occlusive disease and perioperative risk. *International Angiology* 2018;37:93–9. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03897-X>.

[5] Hirsch AT, Hiatt WR. PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival-the USA PARTNERS program. vol. 6. 2001.

[6] Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett J v., Wasserman DH, et al. Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation. *Circulation* 2019;140:449–58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672>.

[7] Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020;40:1808–17. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314595>.

[8] Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: A contemporary narrative review 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1102 Cardiorespiratory Medicine and Haematology. *Cardiovascular Diabetology* 2018;17. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0781-1>.

[9] Höbaus C, Herz CT, Wrba T, Koppensteiner R, Schernthaner GH. Peripheral arterial disease and type 2 diabetes: Older patients still exhibit a survival benefit from glucose control. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2020;17. <https://doi.org/10.1177/1479164120914845>.

[10] Akalu Y, Birhan A. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Journal of Diabetes Research* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9419413>.

[11] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008;51:747–55. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0940-0>.

[12] Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;215:281–3. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003>.

[13] Kithcart AP, Beckman JA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Peripheral Artery Disease: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2789–801. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.041>.

[14] Parvar SL, Fitridge R, Dawson J, Nicholls SJ. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery* 2018;68:1595–606. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.027>.

[15] Bevan GH, Solaru KTW. Evidence-based medical management of peripheral artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2019;541–53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312142>.

[16] A REVIEW ON DETERMINING FACTORS FOR WOUND HEALING IN DIABETIC FOOT ULCERS. *Global Journal of Public Health Medicine* 2021;3. <https://doi.org/10.37557/gjphm.v3i1.69>.

[17] Fu XL, Ding H, Miao WW, Chen HL. Association Between Cigarette Smoking and Diabetic Foot Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis.

International Journal of Lower Extremity Wounds 2018;17.  
<https://doi.org/10.1177/1534734618809583>.

[18] Martínez-Aguilar E, Orbe J, Fernández-Montero A, Fernández-Alonso S, Rodríguez JA, Fernández-Alonso L, et al. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery* 2017;66:1527-1533.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.04.056>.

[19] Bura Riviere A, Bouée S, Laurendeau C, Torreton E, Gourmelen J, Thomas-Delecourt F. Outcomes and management costs of peripheral arterial disease in France. *Journal of Vascular Surgery* 2018;67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.041>.

[20] Akioyamen LE, Tu J v., Genest J, Ko DT, Coutin AJS, Shan SD, et al. Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Arterial Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis. *Angiology* 2019;70. <https://doi.org/10.1177/0003319719835433>.

[21] Bediako-Bowan AA, Adjei GO, Clegg-Lampsey JN, Naaeder SB. The burden and characteristics of peripheral arterial disease in patients undergoing amputation in Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. *Ghana Medical Journal* 2017;51. <https://doi.org/10.4314/gmj.v51i3.3>.

[22] Hering D, Heuser RR. Lithotripsy for peripheral artery disease: Encouraging immediate results...But show us the money! *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2020;95. <https://doi.org/10.1002/ccd.28874>.

[23] Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *Journal of Vascular Surgery* 2014;59. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>.

[24] Labudovic D, Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, Cekovska S, Brezovska Kavrakova J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) - Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Medical Report* 2019;120. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>.

[25] Franck G, Even G, Gautier A, Salinas M, Loste A, Procopio E, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *European Heart Journal* 2019;40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy822>.

[26] Zhou S, Zhang Z, Xu G. Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis. *Lipids in Health and Disease* 2014;13. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-134>.

[27] Mironov AA, Sesorova IS, Dimov ID, Karelina NR, Beznoussenko G v. Intracellular transports and atherogenesis. *Frontiers in Bioscience - Landmark* 2020;25. <https://doi.org/10.2741/4854>.

[28] Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and Dendritic Cells: Partners in Atherogenesis. *Circulation Research* 2016;118. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306542>.

[29] Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GYH. Current Understanding of Atherogenesis. *American Journal of Medicine* 2017;130. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.022>.

[30] Libby P. Changing concepts of atherogenesis. vol. 247. 2000.

[31] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circulation Journal* 2010;74:213–20. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0706>.

[32] Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, Caligiuri G, Daemen MJAP, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: Mechanisms and clinical implications. *European Heart Journal* 2014;35:3013–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu353>.

[33] Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. 1998.

[34] Cameron JN, Mehta OH, Michail M, Chan J, Nicholls SJ, Bennett MR, et al. Exploring the relationship between biomechanical stresses and coronary

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011>.

[35] Costopoulos C, Timmins LH, Huang Y, Hung OY, Molony DS, Brown AJ, et al. Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition. *European Heart Journal* 2019;40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz132>.

[36] Qiu J, Lei D, Hu J, Yin T, Zhang K, Yu D, et al. Effect of intraplaque angiogenesis to atherosclerotic rupture-prone plaque induced by high shear stress in rabbit model. *Regenerative Biomaterials* 2017;4. <https://doi.org/10.1093/rb/rbx007>.

[37] Tuentner A, Selwaness M, Arias Lorza A, Schuurbiens JCH, Speelman L, Cibis M, et al. High shear stress relates to intraplaque haemorrhage in asymptomatic carotid plaques. *Atherosclerosis* 2016;251. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.018>.

[38] Yamamoto E, Thondapu V, Poon E, Sugiyama T, Fracassi F, Dijkstra J, et al. Endothelial Shear Stress and Plaque Erosion. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2019;12. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.024>.

[39] Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JTM, Bursill CA, Psaltis PJ. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8081109>.

[40] Suárez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, Povea-Cabello S, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Talaverón-Rey M, et al. From mitochondria to atherosclerosis: The inflammation path. *Biomedicines* 2021;9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030258>.

[41] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: Overview and updates. *Clinical Science* 2018;132. <https://doi.org/10.1042/CS20180306>.

[42] Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules* 2018;8. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>.

- [43] Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2009;6:16–26. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1397>.
- [44] Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design* 2017;23:1216–27. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161230142931>.
- [45] Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology* 2019;16:389–406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>.
- [46] Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research* 2019;124:315–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>.
- [47] Strydom HC, Chandler A, Bleakley A, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. vol. 92. 1995.
- [48] Zimmermann A, Senner S, Eckstein HH, Pelisek J. Histomorphological evaluation of atherosclerotic lesions in patients with peripheral artery occlusive disease. *Advances in Medical Sciences* 2015;60. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.03.003>.
- [49] Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases* 2016;1. <https://doi.org/10.4103/2468-8827.184853>.
- [50] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
- [51] Alves-Cabrata L, Comas-Cufí M, Ponjoan A, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, Blanch J, et al. Levels of ankle-brachial index and the risk of diabetes mellitus complications. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020;8. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000977>.

[52] Ohiagu FO, Chikezie PC, Chikezie CM. Pathophysiology of diabetes mellitus complications: Metabolic events and control. *Biomedical Research and Therapy* 2021;8. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v8i3.663>.

[53] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology* 2020;16. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>.

[54] Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications review-article. *Hypertension Research* 2018;41. <https://doi.org/10.1038/s41440-017-0008-y>.

[55] bin Ahmed I, Binnwejim MS, Alnahas TM, Raes AAA, Basamad MA, Alqurashi AE, et al. Level of diabetic patients' knowledge of diabetes mellitus, its complications and management. *Archives of Pharmacy Practice* 2019;10.

[56] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine* 2017;376:2367–75. <https://doi.org/10.1056/nejmra1615439>.

[57] Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic Medicine* 2002;19. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00698.x>.

[58] Bentham Science Publisher BSP. Treatment of Diabetic Foot Ulcer: An Overview Strategies for Clinical Approach. *Current Diabetes Reviews* 2012;2. <https://doi.org/10.2174/1573399810602040431>.

[59] Marco M, Valentina I, Daniele M, Valerio DR, Andrea P, Roberto G, et al. Peripheral Arterial Disease in Persons with Diabetic Foot Ulceration: a Current Comprehensive Overview. *Current Diabetes Reviews* 2020;17. <https://doi.org/10.2174/1573399816999201001203111>.

[60] Carro G v, Saurral R, Witman EL, Braver JD, David R, Alterini P, et al. ARTÍCULO ESPECIAL-REVISIÓN ATAQUE DE PIE DIABÉTICO. DESCRIPCIÓN

FISIOPATOLÓGICA, PRESENTACIÓN CLÍNICA, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN  
n.d.

[61] Amputation rates in Germany n.d.

[62] Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738–43. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0>.

[63] Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18–25. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>.

[64] Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* 2012;35:2021–7. <https://doi.org/10.2337/dc12-0200>.

[65] IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers. 2019.

[66] Tresierra-Ayala MÁ, García Rojas A. Association between peripheral arterial disease and diabetic foot ulcers in patients with diabetes mellitus type 2. *Medicina Universitaria* 2017;19. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2017.07.002>.

[67] Joshi A. Risk of diabetic foot in diabetic patients with peripheral arterial disease. *Kathmandu University Medical Journal* 2020;18. <https://doi.org/10.3126/kumj.v18i1.33358>.

[68] Chun D il, Kim S, Kim J, Yang HJ, Kim JH, Cho JH, et al. Epidemiology and burden of diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease in Korea. *Journal of Clinical Medicine* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8050748>.

[69] Azhar A, Basheer M, Abdelgawad MS, Roshdi H, Kamel MF. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Foot Ulcer Patients and its Impact in Limb Salvage. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 2021. <https://doi.org/10.1177/15347346211027063>.



- [70] Forsythe RO, Hinchliffe RJ. Management of peripheral arterial disease and the diabetic foot. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2014;55. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8684-8\\_37](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8684-8_37).
- [71] Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al. 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. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2005;29:620–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.02.035>.
- [72] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, et al. Early and Five-year Amputation and Survival Rate of Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia: Data of a Cohort Study of 564 Patients. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2006;32:484–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.03.006>.
- [73] Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2017;110:104–9. <https://doi.org/10.1177/0141076816688346>.
- [74] Shapovalov D, Hupalo Y, Shaprynskyi V, Shamray-Sas A, Kutsin A, Gurianov V. Features of revascularization of the lower extremity in patients with diabetic foot. *Клінічна Та Профілактична Медицина* 2020;3:35–44. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(13\).2020.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(13).2020.04).
- [75] Moulik PK, Mtonga R, Gill G v. Amputation and Mortality in New-Onset Diabetic Foot Ulcers Stratified by Etiology. vol. 26. 2003.
- [76] López-De-Andrés A, Martínez-Huedo MA, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Gil-De-Miguel Á, Jiménez-García R. Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008. *Diabetes Care* 2011;34:1570–6. <https://doi.org/10.2337/dc11-0077>.
- [77] Rümenapf G, Morbach S. Editorial : Amputationszahlen - wie sind sie einzuordnen? *Deutsches Arzteblatt International* 2017;114:128–9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0128>.

- [78] Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *Journal of Vascular Surgery* 2010;51:5S-17S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.073>.
- [79] Moulik PK, Mtonga R, Gill G v. Amputation and Mortality in New-Onset Diabetic Foot Ulcers Stratified by Etiology. vol. 26. 2003.
- [80] Vuorlaakso M, Kiiski J, Salonen T, Karppelin M, Helminen M, Kaartinen I. Major Amputation Profoundly Increases Mortality in Patients With Diabetic Foot Infection. *Frontiers in Surgery* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.655902>.
- [81] Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, et al. Vascular Involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007;33:453–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.11.022>.
- [82] Shapovalov D, Hupalo Y, Shaprynskyi V, Shamray-Sas A, Kutsin A, Gurianov V. Features of revascularization of the lower extremity in patients with diabetic foot. *Клінічна Та Профілактична Медицина* 2020;3:35–44. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(13\).2020.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(13).2020.04).
- [83] Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2016;36:1475–82. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306717>.
- [84] Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE, Fernandes TD, Nery M, Parisi MCR. Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: Study in a cohort of 496 patients. *Endocrine* 2013;44:119–24. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9829-2>.
- [85] Momeni M, Jafarian AA, Maroufi SS, Ranjpour F, Karimi H. Diabetes and foot burns. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2018;31:181–4.
- [86] Peter-Riesch B. The diabetic foot: The never-ending challenge. *Endocrine Development* 2016;31:108–34. <https://doi.org/10.1159/000439409>.

- [87] Snow DE, Everett J, Mayer G, Cox SB, Miller B, Rumbaugh K, et al. The presence of biofilm structures in atherosclerotic plaques of arteries from legs amputated as a complication of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care* 2016;25. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup2.S16>.
- [88] Takahara M, Okuno S, Nakamura I, Iida O, Tsujimura T, Hata Y, et al. Prospective study on clinical characteristics of Japanese diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia presenting Fontaine stage IV. *Diabetology International* 2020;11. <https://doi.org/10.1007/s13340-019-00399-5>.
- [89] Manevska N, Stojanoski S, Ahmeti I, Tripunoski T, Gjørčeva DP, Majstorov V, et al. Lower limb perfusion scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy and determination of endothelin in diabetic and nondiabetic patients. *Vojnosanitetski Pregled* 2020;77. <https://doi.org/10.2298/VSP171001115M>.
- [90] Azuma N. The Diagnostic Classification of Critical Limb Ischemia. *Annals of Vascular Diseases* 2018;11. <https://doi.org/10.3400/avd.ra.18-00122>.
- [91] Vastyanov RS, Chekhlova OV. Pathophysiological model of indirect revascularization in rats with microangiopathy of limbs caused by experimental streptozocin diabetes. *Reports of Morphology* 2019;25. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(4\)-04](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-04).
- [92] Chen Y, Ma Y, Li N, Wang H, Chen B, Liang Z, et al. Efficacy and long-term longitudinal follow-up of bone marrow mesenchymal cell transplantation therapy in a diabetic patient with recurrent lower limb bullosis diabeticorum. *Stem Cell Research and Therapy* 2018;9. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0854-9>.
- [93] Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia* 2016;59:1542–8. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3961-0>.
- [94] Sacco ICN, Picon AP, Macedo DO, Butugan MK, Watari R, Sartor CD. Alterations in the lower limb joint moments precede the peripheral neuropathy diagnosis in diabetes patients. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2015;17. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0284>.

[95] Younis B bin, Shahid A, Arshad R, Khurshid S, Ahmad M, Yousaf H. Frequency of foot ulcers in people with type 2 diabetes, presenting to specialist diabetes clinic at a Tertiary Care Hospital, Lahore, Pakistan. *BMC Endocrine Disorders* 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0282-y>.

[96] Ferreira RC. Diabetic foot. Part 1: Ulcers and infections. *Revista Brasileira de Ortopedia* 2020;55. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402462>.

[97] Malik RA, Andag-Silva A, Dejthevaporn C, Hakim M, Koh JS, Pinzon R, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Investigation* 2020;11. <https://doi.org/10.1111/jdi.13269>.

[98] Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2019;19. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>.

[99] Thiruvoipati T. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World Journal of Diabetes* 2015;6:961. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.961>.

[100] Barwell ND, Devers MC, Kennon B, Hopkinson HE, McDougall C, Young MJ, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *International Journal of Clinical Practice* 2017;71. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13006>.

[101] Macdonald KE, Jordan CY, Crichton E, Barnes JE, Harkin GE, Hall LML, et al. A retrospective analysis of the microbiology of diabetic foot infections at a Scottish tertiary hospital. *BMC Infectious Diseases* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4923-1>.

[102] Lipsky BA. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the “post-antibiotic era.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2016;32. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2739>.

[103] Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *Journal of Wound Care* 2018;27. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.7.434>.

- [104] Goh TC, Goh TC, Bajuri MY, C. Nadarajah S, Abdul Rashid AH, Baharuddin S, et al. Clinical and bacteriological profile of diabetic foot infections in a tertiary care. *Journal of Foot and Ankle Research* 2020;13. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00406-y>.
- [105] Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 2019;36. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.004>.
- [106] Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06516-7>.
- [107] Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: Current concept review. *Diabetic Foot and Ankle* 2012;3. <https://doi.org/10.3402/dfa.v3i0.18409>.
- [108] Saseedharan S, Sahu M, Chaddha R, Pathrose E, Bal A, Bhalekar P, et al. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. *Brazilian Journal of Microbiology* 2018;49. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.09.003>.
- [109] Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Seminars in Interventional Radiology* 2014;31:378–88. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393976>.
- [110] Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *Journal of Vascular Surgery* 2014;59. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>.
- [111] Lep~ntalo M, Miitzke S. Outcome of Unreconstructed Chronic Critical Leg Ischaemia. vol. 11. 1996.
- [112] Limb Salvage rate and Wound Healing Diabetic Foot n.d.
- [113] Londero LS, Høgh A, Houliind K, Lindholt JS. Danish Trends in Major Amputation After Vascular Reconstruction in Patients With Peripheral Arterial Disease 2002–2014. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2019;57:111–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.08.047>.

[114] Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>.

[115] Ebskov LB, Schroeder T v., Holstein PE. Epidemiology of leg amputation: The influence of vascular surgery. *British Journal of Surgery* 1994;81. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800811111>.

[116] Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Torella F. The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2016;13:348–53. <https://doi.org/10.1177/1479164116651390>.

[117] Taylor GI. The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. *Clinics in Plastic Surgery* 2003;30:331–42. [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(03\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(03)00034-8).

[118] Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: Reconstruction, incisions, and revascularization. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;117. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222582.84385.54>.

[119] Manzi M, Cester G, Palena LM, Alek J, Candeo A, Ferraresi R. VASCULAR/INTERVENTIONAL RADIOLOGY n.d. <https://doi.org/10.1148/rg.316115511/-/DC1>.

[120] Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 2017;65:1208-1219.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.100>.

[121] Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;24:355–69. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.12.007>.

- [122] Huang TY, Huang TS, Wang YC, Huang PF, Yu HC, Yeh CH. Direct Revascularization with the Angiosome Concept for Lower Limb Ischemia. *Medicine (United States)* 2015;94:e1427. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001427>.
- [123] Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, et al. Hybrid Endovascular and Open Treatment of Severe Multilevel Lower Extremity Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2009;38:616–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.016>.
- [124] Vlasenko OA, Furkalo SM, Khasyanova IV, Kondratiuk VA. Repair of integrity of the common femoral artery after endovascular interventions. *Endovascular Neuroradiology* 2018;26:81–8. [https://doi.org/10.26683/2304-9359-2018-4\(26\)-81-88](https://doi.org/10.26683/2304-9359-2018-4(26)-81-88).
- [125] Klaphake S, de Leur K, Thijsse W, Ho GH, de Groot HGW, Veen EJ, et al. Reinterventions after Endovascular Revascularization in Elderly Patients with Critical Limb Ischemia: An Observational Study. *Annals of Vascular Surgery* 2018;53:171–6. <https://doi.org/10.1016/J.AVSG.2018.04.021>.
- [126] Nakama T, Watanabe N, Haraguchi T, Sakamoto H, Kamoi D, Tsubakimoto Y, et al. Clinical Outcomes of Pedal Artery Angioplasty for Patients With Ischemic Wounds Results From the Multicenter RENDEZVOUS Registry. 2017.
- [127] Shoji K, Zen K, Yanishi K, Wakana N, Nakanishi N, Nakamura T, et al. Two effective cases of additional pedal artery angioplasty for severe lower limb ischemia following acute thrombotic artery occlusion with hypercoagulable state diseases. *CVIR Endovascular* 2020;3. <https://doi.org/10.1186/s42155-020-00166-7>.
- [128] Manzi M, Fusaro M, Ceccacci T, Erente G, Dalla Paola L, Brocco E. Clinical results of below-the knee intervention using pedal-plantar loop technique for the revascularization of foot arteries. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2009;50.
- [129] Gandini R, del Giudice C, Simonetti G. Pedal and plantar loop angioplasty: Technique and results. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2014;55.
- [130] Silverberg D, Hater H, Sonqrot H, Raskin D, Khaitovich B, Halak M. Changing paradigms in below-the-knee arterial interventions: Are we saving legs? *Israel Medical Association Journal* 2021;23.

- [131] Nakama T, Watanabe N, Kimura T, Ogata K, Nishino S, Furugen M, et al. Clinical implications of additional pedal artery angioplasty in critical limb ischemia patients with infrapopliteal and pedal artery disease. *Journal of Endovascular Therapy* 2016;23. <https://doi.org/10.1177/1526602815610119>.
- [132] Tsubakimoto Y, Nakama T, Kamoi D, Andoh H, Urasawa K. Outcomes of Pedal Artery Angioplasty Are Independent of the Severity of Inframalleolar Disease: A Subanalysis of the Multicenter RENDEZVOUS Registry. *Journal of Endovascular Therapy* 2020;27. <https://doi.org/10.1177/1526602820901838>.
- [133] Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 2017;65:1208-1219.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.100>.
- [134] Salunke N v., Topoleski LDT. Biomechanics of atherosclerotic plaque. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 1997;25:243–85.
- [135] Mills JL, Conte MS, Murad MH. Critical review and evidence implications of paclitaxel drug-eluting balloons and stents in peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery* 2019;70. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.05.002>.
- [136] Kim MU, Lee JH, Yoon CJ, Choi WS, Hur S, Chung JW. Efficacy and safety of a newly developed self- expanding open-cell type nitinol stent for peripheral arteries: A preclinical Study in minipigs. *Journal of the Korean Society of Radiology* 2020;81. <https://doi.org/10.3348/jksr.2020.81.4.899>.
- [137] Al-Hakim R, Lee EW, Kee ST, Seals K, Varghese B, Chien A, et al. Hemodynamic analysis of edge stenosis in peripheral artery stent grafts. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2017;98. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.011>.
- [138] Ishihara T, Iida O, Shiraki T, Fujita M, Inoue K, Uematsu M. Arterial repair after bare-metal stent implantation in peripheral arteries is delayed compared to that in coronary arteries: A case report of pathological evaluation. *Journal of Cardiology Cases* 2016;14. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2016.03.021>.
- [139] Lee JH, Kim SJ, Park S il, Ko YG, Choi D, Hong MK, et al. Development of a New Hybrid Biodegradable Drug-Eluting Stent for the Treatment of Peripheral Artery



Disease. BioMed Research International 2016;2016.  
<https://doi.org/10.1155/2016/6915789>.

[140] Zhao HQ, Nikanorov A, Virmani R, Jones R, Pacheco E, Schwartz LB. Late stent expansion and neointimal proliferation of oversized nitinol stents in peripheral arteries. CardioVascular and Interventional Radiology 2009;32.  
<https://doi.org/10.1007/s00270-009-9601-z>.

[141] Abdullah K, Bou Dargham B, Steinbrecher M, Sun B, Huiqiang Z, Khalili H, et al. Drug-Eluting Stents for Treatment of Peripheral Artery Disease. American Journal of Cardiovascular Drugs 2018;18. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0265-4>.

[142] Tan M, Urasawa K, Haraguchi T, Ando H, Tsubakimoto Y, Kamoi D, et al. Mortality risk after use of a paclitaxel-coated stent in femoropopliteal peripheral artery disease. Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2021.  
<https://doi.org/10.1007/s12928-020-00744-5>.

[143] Banerjee S, Sarode K, Mohammad A, Gigliotti O, Baig MS, Tsai S, et al. Femoropopliteal artery stent thrombosis: Report from the excellence in peripheral artery disease registry. Circulation: Cardiovascular Interventions 2016;9.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002730>.

[144] Hage AN, McDevitt JL, Chick JFB, Vadlamudi V. Acute Limb Ischemia Therapies: When and How to Treat Endovascularly. Seminars in Interventional Radiology 2018;35:453–60. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676321>.

[145] Cerqueira SSG, Ferreira JM, Fructuoso MR, Eusebio C, Castro RA, Morgado TM. Original article | artigO Original A modified banding technique: experience of a center n.d. <https://doi.org/10.1590/2175-8239>.

[146] Noori VJ, Eldrup-Jørgensen J. A systematic review of vascular closure devices for femoral artery puncture sites. Journal of Vascular Surgery 2018;68:887–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.019>.

[147] Baram A, Baban ZT. Short and long-term outcomes of the peripheral arterial indirect bypass in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia: Single-

center case series. *International Journal of Surgery Open* 2020;27. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.10.017>.

[148] Levin SR, Farber A, Osborne NH, Beck AW, McFarland GE, Rybin D, et al. Tibial bypass in patients with intermittent claudication is associated with poor outcomes. *Journal of Vascular Surgery* 2021;73:564-571.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2020.06.118>.

[149] Levin SR, Farber A, Osborne NH, Beck AW, Eslami MH, Akpoviroro O, et al. Bypass to Infrapopliteal Targets for Claudication Is Associated With Poor Outcomes. *Journal of Vascular Surgery* 2020;72. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.033>.

[150] Saarinen E, Kauhanen P, Söderström M, Albäck A, Venermo M. Long-term Results of Inframalleolar Bypass for Critical Limb Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016;52:815–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.08.051>.

[151] Iida O, Takahara M, Soga Y, Kodama A, Terashi H, Azuma N. Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients with Critical Limb Ischemia). *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2017;10. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005531>.

[152] Wendt K, Kristiansen R, Krohg-Sørensen K, Gregersen FA, Fosse E. Norwegian trends in numbers of lower extremity revascularisations and amputations including regional trends in endovascular treatments for peripheral arterial disease: A retrospective cross-sectional registry study from 2001 to 2014. *BMJ Open* 2017;7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016210>.

[153] Baer-Bositis HE, Hicks TD, Haidar GM, Sideman MJ, Pounds LL, Davies MG. Outcomes of reintervention for recurrent symptomatic disease after tibial endovascular intervention. *Journal of Vascular Surgery* 2018;68:811-821.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.11.096>.

[154] Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with

diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2016;32:136–44. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2705>.

[155] Alexandrescu VA, Brochier S, Lingba A, Balthazar S, Khelifa H, de Vreese P, et al. Healing of Diabetic Neuroischemic Foot Wounds With vs Without Wound-Targeted Revascularization: Preliminary Observations From an 8-Year Prospective Dual-Center Registry. *Journal of Endovascular Therapy* 2020;27. <https://doi.org/10.1177/1526602819885131>.

[156] van den Berg JC. Angiosome perfusion of the foot: An old theory or a new issue? *Seminars in Vascular Surgery* 2018;31. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2018.12.002>.

[157] Stimpson AL, Dilaver N, Bosanquet DC, Ambler GK, Twine CP. Angiosome Specific Revascularisation: Does the Evidence Support It? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2019;57. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.027>.

[158] Spillerova K, Biancari F, Leppäniemi A, Albäck A, Söderström M, Venermo M. Differential impact of bypass surgery and angioplasty on angiosome-targeted infrapopliteal revascularization. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2015;49. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.023>.

[159] Settembre N, Biancari F, Spillerova K, Albäck A, Söderström M, Venermo M. Competing Risk Analysis of the Impact of Pedal Arch Status and Angiosome-Targeted Revascularization in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Annals of Vascular Surgery* 2020;68. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.03.042>.

[160] Гупало ЮМ, Шаповалов ДЮ, Шапринський ВВ, Шамрай-Сас АВ, Голяченко ОА, Куліковський БЛ. Ангіосомна ревазуляризація стопи у хворих на цукровий діабет. *Науковий Вісник Ужгородського Університету Серія Медицина* 2020;61. <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.30-33>.

[161] Špillerová K, Settembre N, Biancari F, Albäck A, Venermo M. Angiosome Targeted PTA is More Important in Endovascular Revascularisation than in Surgical Revascularisation: Analysis of 545 Patients with Ischaemic Tissue Lesions.

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2017;53:567–75.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.01.008>.

[162] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 2007;45. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>.

[163] Serna Santos J, Söderström M, Helminen R, Aho P, Halmesmäki K, Venermo M. Outcome after Hybrid Outflow Interventions for Chronic Limb-threatening Ischemia. *Scandinavian Journal of Surgery* 2021;110:241–7. <https://doi.org/10.1177/1457496920975608>.

[164] Khan S, Hawkins BM. Acute Limb Ischemia Interventions. *Interventional Cardiology Clinics* 2020;9:221–8. <https://doi.org/10.1016/J.ICCL.2019.12.002>.

[165] Davis FM, Albright J, Gallagher KA, Gurm HS, Koenig GC, Schreiber T, et al. Early Outcomes following Endovascular, Open Surgical, and Hybrid Revascularization for Lower Extremity Acute Limb Ischemia. *Annals of Vascular Surgery* 2018;51. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.12.025>.

[166] Enneth K, Uriel O, Rank F, Eith J v, Asahara AS. Number 16 1105 RECOMBINANT UROKINASE VERSUS VASCULAR SURGERY FOR ACUTE ARTERIAL OCCLUSION OF THE LEGS. vol. 338. 1998.

[167] de Donato G, Pasqui E, Setacci F, Palasciano G, Nigi L, Fondelli C, et al. Acute on chronic limb ischemia: From surgical embolectomy and thrombolysis to endovascular options. *Seminars in Vascular Surgery* 2018;31:66–75. <https://doi.org/10.1053/J.SEMVASCSURG.2018.12.008>.

[168] Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001099.pub3>.

[169] Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2016;32:136–44. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2705>.

[170] Settembre N, Biancari F, Spillerova K, Albäck A, Söderström M, Venermo M. Competing Risk Analysis of the Impact of Pedal Arch Status and Angiosome-Targeted Revascularization in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Annals of Vascular Surgery* 2020;68:384–90. <https://doi.org/10.1016/J.AVSG.2020.03.042>.

[171] Graziani L. Crossing the Rubicon: A Closer Look at the Pedal Loop Technique. *Annals of Vascular Surgery* 2017;45:315–23. <https://doi.org/10.1016/J.AVSG.2017.06.135>.

[172] Manzi M, Palena LM. Treating calf and pedal vessel disease: The extremes of intervention. *Seminars in Interventional Radiology* 2014;31:313–9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393967>.

[173] Azuma N, Iida O, Takahara M, Kodama A, Soga Y, Terashi H. Surgical reconstruction versus Peripheral Intervention in pAtients with critical limb isCHemia-prospective multicenter registry in Japan-SPINACH-Making Limb Salvage Salad from Spinach alone. n.d.

[174] Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2014;48:440–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.06.041>.

[175] Tefera G, Hoch J, Turnipseed WD. Limb-salvage angioplasty in vascular surgery practice. *Journal of Vascular Surgery* 2005;41:988–93. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.03.018>.

[176] A REVIEW ON DETERMINING FACTORS FOR WOUND HEALING IN DIABETIC FOOT ULCERS. *Global Journal of Public Health Medicine* 2021;3:260–8. <https://doi.org/10.37557/gjphm.v3i1.69>.

[177] Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *Journal of Vascular Surgery* 2018;68. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.060>.

- [178] Jørgensen LB, Halekoh U, Jemec GBE, Sørensen JA, Yderstræde KB. Monitoring Wound Healing of Diabetic Foot Ulcers Using Two-Dimensional and Three-Dimensional Wound Measurement Techniques: A Prospective Cohort Study. *Advances in Wound Care* 2020;9. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1000>.
- [179] Ochoa Char CI, Zheng X, Mao J, Guzman RJ, Goodney P. Reintervention Index After Open and Endovascular Lower Extremity Revascularization in the Vascular Quality Initiative–Medicare Linked Datasets. *Journal of Vascular Surgery* 2021;74. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.06.464>.
- [180] Wu B, Lancaster EM, Ramirez JL, Zarkowsky DS, Reyzelman AM, Gasper WJ, et al. Increased Reintervention After Infrainguinal Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia in Women. *Annals of Vascular Surgery* 2020;69. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.06.006>.
- [181] Ochoa Char CI, Gholitabar N, DeTrani M, Jorshery SD, Zhuo H, Zhang Y, et al. The Reintervention Index: A New Outcome Measure for Comparative Effectiveness of Lower Extremity Revascularization. *Annals of Vascular Surgery* 2020;69. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.05.040>.
- [182] Lundell A, Lindblad B, Bergqvist D, Hansen F. Femoropopliteal-crural graft patency is improved by an intensive surveillance program: A prospective randomized study. vol. 00759. n.d.
- [183] Dunlop P, Sayers RD, Naylor AR, Bell PRF, London NJM. The Effect of a Surveillance Programme on the Patency of Synthetic Infrainguinal Bypass Grafts. vol. 11. 1996.
- [184] Jansen SCP, Abaraogu UO, Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJP, Teijink JAW. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009638.pub3>.
- [185] Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990.pub4>.

[186] McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *Journal of Vascular Surgery*, vol. 66, Mosby Inc.; 2017, p. 1612–20. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.111>.

[187] Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: The CLEVER study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:999–1009. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.043>.

[188] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2018;39:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.

[189] Spannbaauer A, Chwała M, Ridan T, Berwecki A, Mika P, Kulik A, et al. Intermittent Claudication in Physiotherapists' Practice. *BioMed Research International* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2470801>.

[190] Neagu C, Buzea A, Agache A, Georgescu D, Pătrașcu T. Surgical revascularization in chronic limb-threatening ischemia in diabetic patients. *Chirurgia (Romania)* 2018;113:668–77. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.5.668>.

[191] Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot - to amputate or not? *BMC Surgery* 2014;14. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-14-83>.

[192] Baker N. The principles and practicalities of offloading diabetic foot ulcers. vol. 19. 2016.

[193] Flores AM, Mell MW, Dalman RL, Chandra V. Benefit of multidisciplinary wound care center on the volume and outcomes of a vascular surgery practice. *Journal of Vascular Surgery*, vol. 70, Mosby Inc.; 2019, p. 1612–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.087>.

[194] Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS, et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease

(VOYAGER PAD). *American Heart Journal* 2018;199:83–91. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2018.01.011>.

[195] Yuan J, Xu GM. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2018;18:483–92. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0295-y>.

[196] Meloni M, Izzo V, Giurato L, del Giudice C, da Ros V, Cervelli V, et al. Recurrence of Critical Limb Ischemia after Endovascular Intervention in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Wound Care* 2018;7:171–6. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0778>.

[197] Didenko SM, Kalenska O v., Kalenska L v., Subbotin VU, Savytska IM, Hupalo YuM, et al. Діабетична мікроангіопатія у хворих із цукровим діабетом та хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки. *Klinicheskaia Khirurgiia* 2018;85:31–4. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.09.31>.

[198] Діденко СМ, Субботін ВЮ, Каленська ОВ, Каленська ЛВ, Савицька ІМ, Гупало ЮМ, et al. *Klinichna khirurgiia* 2018;85:35–8. <https://doi.org/10.26779/2522>.

[199] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48:452–8. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.

[200] Gupalo YuM, Shapovalov DYu, Shaprynskyi V v., Dzygal OF, Shamray-Sas A v., Kucyn AM. The angiosome concept in revascularization of the shin and foot arteries in patients with diabetes mellitus. *Klinicheskaia Khirurgiia* 2020;87:55–8. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.55>.

[201] Didenko SM, Boyko VV, Ivanova YuV, Hupalo YuM, Shved OE, Shapovalov DYu. Results of surgical treatment of patients with ischemic form of diabetic foot syndrome with lesion of the arteries of the popliteo-tibial segment. *Endovascular Neuroradiology* 2018;25:14–20. [https://doi.org/10.26683/2304-9359-2018-3\(25\)-14-20](https://doi.org/10.26683/2304-9359-2018-3(25)-14-20).

[202] Shaprynskyi V, Gupalo Y, Shved O, Nabolotnyi O, Shapovalov D. Treatment of critical limb ischemia in patients with multilevel arterial lesions. *Reports of*



Vinnitsia National Medical University 2018;22:474–8. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(3\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-16).

[203] Шаповалов ДЮ. ВИБІР МЕТОДИКИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ДІАБЕТИЧНУ СТОПУ. Клінічна Та Профілактична Медицина 2021;4. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(18\).2021.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(18).2021.03).

[204] Shapovalov D, Hupalo Yu., Shaprynsky V., Goliachenko O., Gurianov V. Ischemic diabetic foot: wound-related revascularization. Norwegian Journal of development of the international science. 2021; 71: 20-26. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-71-20-26 [https://www.nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2021/10/NJD\\_71-20-26.pdf](https://www.nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2021/10/NJD_71-20-26.pdf)

[205] Коваль БМ. Діагностика та хірургічне лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет II типу : Дис... канд. наук 2011.

## ДОДАТКИ

### Додаток 1. Список публікацій здобувача.

#### *Статтів періодичних наукових виданнях.*

#### *Наукові праці, в яких опубліковані результати дисертації*

1. Danylo S, Hupalo Yurii Y, Vasyl S, Shamrai-Sas Artem V, Kutsin Anton V, Vitalii G. Wound-directed revascularisation in the Diabetic Foot patients. Journal of Education [Internet]. 2021;11(10):2391–8306. Available from: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.027>
2. Ischemic diabetic foot: wound-related revascularization. Shapovalov D, Hupalo Yu., Shaprynsky V., Goliachenko O., Gurianov V. Norwegian Journal of development of the international science. 2021; 71: 20-26. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-71-20-26 [https://www.nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2021/10/NJD\\_71-20-26.pdf](https://www.nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2021/10/NJD_71-20-26.pdf)

#### *Статті у наукових фахових виданнях України*

3. Shaprynskyi V, Gupalo Y, Shved O, Nabolotnyi O, Shapovalov D. Treatment of critical limb ischemia in patients with multilevel arterial lesions. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2018 Sep 28;22(3):474–8.
4. Shapovalov D, Hupalo Y, Shaprynskyi V, Shamray-Sas A, Kutsin A, Gurianov V. Features of revascularization of the lower extremity in patients with diabetic foot. Клінічна та профілактична медицина. 2020 Nov 16;3(13):35–44.
5. Gupalo YuM, Shapovalov DYu, Shaprynskyi VV., Dzygal OF, Shamray-Sas A v., Kucyn AM. The angiosome concept in revascularization of the shin and foot arteries in patients with diabetes mellitus. Klinicheskaia khirurgiia. 2020 Jun 26;87(3–4):55–8.

#### *Публікації апробаційного характеру*

6. Шаповалов ДЮ. ВИБІР МЕТОДИКИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ДІАБЕТИЧНУ СТОПУ. Клінічна та

- профілактична медицина [Internet]. 2021 Nov 4;4(18). С. 18-26.  
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(18\).2021.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(18).2021.03)
7. Діденко С.М., Бойко В.В., Іванова Ю.В., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Хірургічне лікування хворих на цукровий діабет з хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки та ураженням артерій підколінно-гомількового сегмента. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія 2018; 25(3). С. 14-20. DOI 10.26683/2304-9359-2018-3(25)-14-20
  8. Didenko SM, Kalenska OV., Kalenska LV., Subbotin VU, Savytska IM, Hupalo YuM, et al. Діабетична мікроангіопатія у хворих із цукровим діабетом та хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки. Klinicheskaia khirurgiia. 2018 Sep 30; 85(9): 31–4. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/506>
  9. Діденко С.М., Субботин В.Ю., Каленська О.В., Каленська Л.В., Савицька І.М., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Зміни судин мікроциркуляторного русла шкіри та м'язів у хворих з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи. 2018;85(3):35–8. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/378>
  10. Діденко С.М., Бойко В.В., Іванова Ю.В., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Результати хірургічного лікування хворих із ішемічною формою синдрому діабетичної стопи та ураженням артерій підколінно-гомількового сегмента Міжнародний медичний журнал. – 2018; 24(3): 20-23. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh\\_2018\\_24\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2018_24_3_6)
  11. Шаповалов Д.Ю., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Наболотний О.І., Шамрай-Сас А.В., Шапринський В.В. Реваскуляризація гомільково-стопного артеріального сегменту у хворих на ішемічну форму діабетичної стопи «Клінічна флебологія», 2017; 10.(1): 209-210.

12. Гупало Ю.М., Шаповалов Д.Ю., Шапринський В.В., Шамрай-Сас А.В., Голяченко О.А., Куліковський Б.Л. Ангіосомна реваскуляризація стопи у хворих на цукровий діабет. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 2020; 1 (61): 30-33.

#### *Виступи на конференціях*

4. Ішемічна діабетична стопа: вибір методики реваскуляризації. Д.Шаповалов. Науково-практична конференція «Сухаревські читання». «Судинна хірургія, флебологія та ангіологія в епоху COVID-19» 9-10 вересня 2021р., м.Київ.
5. Ischemic Diabetic foot: choice of revascularization technique. D.Shapovalov. Науково-практична конференція із міжнародною участю «Сучасні технології в хірургічному лікуванні захворювання судин. Мультидисциплінарний підхід» 21-22 жовтня 2021р., м.Київ.
6. Our attempt for Diabetic Foot is an Infrapopliteal artery angiosome revascularization. Hupalo Yurii, Shapovalov Danylo, Shved Olena, Didenko Sergii, Holiachenko Olexandr. PAIRS 2020 Largest Endovascular and Interventional Radiology Conference in the Middle East. Feb.26-29,2020. Dubai, United Arab Emirates. Poster presentation.

## Додаток 2.

### Акт впровадження інновації в практику роботи

**1. Назва інновації:** “Диференційоване застосування хірургічних методів реваскуляризації судин гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет

**2. Джерело інформації та вид інновації** - стаття «Ангіосомна концепція при реваскуляризації артерій гомілки та стопи у хворих із цукровим діабетом».  
Клінічна хірургія, Том 87 № 3-4 (2020), стор. 55-58.  
DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.55>.

<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/807>

- інформаційний лист «Диференційоване застосування хірургічних методів реваскуляризації судин гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет».  
Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м.Київ.

**Вид інновації** – алгоритм вибору метода хірургічної реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет.

**3. Автори інновації** Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами, Ю.М.Гупало, Д.Ю.Шаповалов, О.Є.Швед, , В.В.Шапринський, А.В.Шамрай-Сас, О.І.Наболотний.

**4. Місце впровадження** \_\_\_\_\_КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня»

Гичка М.М.

**5. Назва структурного підрозділу** \_\_\_\_\_**відділення судинної хірургії** \_\_\_\_\_

**6. Термін впровадження** \_\_\_\_\_ з 20.10.20 \_\_\_\_\_

**7. Результати впровадження:** за результатами впровадження  
в структурному підрозділі

**загальна кількість спостережень: 11**

**позитивним результатом \_\_\_\_\_9**

**з негативним результатом \_\_\_\_\_2**

**з невизначеним результатом \_\_\_\_\_0**

**Зміст та ефективність впровадження:** Гомілкові артерії, придатні для реваскуляризації обирали на підставі даних ангіографії. Якщо дистальний відділ гомілкової артерії був прохідний, спробу реваскуляризації вважали доцільною. Якщо оклюзія визначалась по всій довжині артерії, реваскуляризацію оцінювали, як не виправдано ризикована. шанси на успіх низькі, а ризик емболії працюючих колатеральних артерій внаслідок маніпуляцій високий.

За наявності трофічних уражень гомілки та стопи в першу чергу намагались відновити кровоток в прямій ангіосомній магістральній артерії та дрібних артеріях ангіосоми.

При відсутності умов для цього - відновлювали кровоток в будь якій магістральній артерії гомілки, бажано разом з комунікантною артерією до ураженої ангіосоми. В усіх випадках намагались отримати відновлення кровотоку по підшовній дузі.

При неефективності ендovasкулярного втручання оцінювали доцільність подальших спроб реваскуляризації по співвідношенню ризик/користь. При належних анатомічних умовах переходили до відкритих або гібридних операцій.

Після контрольної ангіографії, в випадку недостатнього функціонування артерій відтоку, до них застосовували ендovasкулярну ангіопластику.

Обов'язковим є збільшення об'ємного кровотоку в кінцівці. Чим проксимальніше гемодинамічно значущий стеноз, тим важливіше його усунення.

При наявності трофічних уражень на стопі та гомілці ефективним є спрямоване відновлення кровотоку в зоні трофічних уражень - Angiosome “Wound-Related Artery” Revascularization.

Диференційований алгоритм дозволяє збільшити кількість пацієнтів, що підлягають реваскуляризації, за рахунок застосування всього сучасного арсеналу можливостей судинної та рентгенендоваскулярної хірургії.

Диференційований алгоритм дозволяє підвищити ефективність реваскуляризації за рахунок шляхом вибору оптимальної стратегії і тактики втручання в залежності від клінічних проявів та гемодинамічних порушень.

#### **9. Зауваження, пропозиції**

---

---

---

Дата «25» травня 2021р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач урологічного відділення

Р.З. Шеремета





артерії після відкритої ендартеректомії для проведення через венозний порт інтрадіусера з катетером для дистальної і/або проксимальної ангіопластики на пульсуючому кровотоку з наступним закриттям порту шляхом його лігування.

Дата «21» листопада 2021р.

**Відповідальний за впровадження** \_\_\_\_\_ Р.З. Шеремета

#### Додаток 4.

### Акт впровадження інновації в практику роботи

**1. Назва інновації:** “Диференційоване застосування хірургічних методів реваскуляризації судин гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет

**2. Джерело інформації та вид інновації** - стаття «Ангіосомна концепція при реваскуляризації артерій гомілки та стопи у хворих із цукровим діабетом».  
Клінічна хірургія, Том 87 № 3-4 (2020), стор. 55-58.  
DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.55>.

<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/807>

- інформаційний лист «Диференційоване застосування хірургічних методів реваскуляризації судин гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет». Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м.Київ.

**Вид інновації** – алгоритм вибору метода хірургічної реваскуляризації гомілки та стопи у хворих на цукровий діабет.

**3. Автори інновації** Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами, Ю.М.Гупало, Д.Ю.Шаповалов, О.Є.Швед, , В.В.Шапринський, А.В.Шамрай-Сас, О.І.Наболотний.

**4. Місце впровадження** \_\_\_\_\_Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами

**5. Назва структурного підрозділу** \_\_\_\_\_Хірургічний стаціонар ЦСД

**6. Термін впровадження** \_\_\_\_\_ з 20.10.20 \_\_\_\_\_

**7. Результати впровадження:** за результатами впровадження  
в структурному підрозділі

загальна кількість спостережень: \_\_17  
з позитивним результатом \_\_\_\_\_14  
з негативним результатом \_\_\_\_\_2  
з невизначеним результатом \_\_\_\_\_1

**Зміст та ефективність впровадження:** Гомілкові артерії, придатні для реваскуляризації обирали на підставі даних ангіографії. Якщо дистальний відділ гомілкової артерії був прохідний, спробу реваскуляризації вважали доцільною. Якщо оклюзія визначалась по всій довжині артерії, реваскуляризацію оцінювали, як не виправдано ризикована. шанси на успіх низькі, а ризик емболії працюючих колатеральних артерій внаслідок маніпуляцій високий.

За наявності трофічних уражень гомілки та стопи в першу чергу намагались відновити кровоток в прямій ангіосомній магістральній артерії та дрібних артеріях ангіосоми.

При відсутності умов для цього - відновлювали кровоток в будь якій магістральній артерії гомілки, бажано разом з комунікантною артерією до ураженої ангіосоми. В усіх випадках намагались отримати відновлення кровотоку по підшовній дузі.

При неефективності ендovasкулярного втручання оцінювали доцільність подальших спроб реваскуляризації по співвідношенню ризик/користь. При належних анатомічних умовах переходили до відкритих або гібридних операцій.

Після контрольної ангіографії, в випадку недостатнього функціонування артерій відтоку, до них застосовували ендovasкулярну ангіопластику.

Обов'язковим є збільшення об'ємного кровотоку в кінцівці. Чим проксимальніше гемодинамічно значущий стеноз, тим ефективніше його усунення.

При наявності трофічних уражень на стопі та гомілці ефективним є спрямоване відновлення кровотоку в зоні трофічних уражень – Angiosome-targeted revascularization.

Диференційований алгоритм дозволяє збільшити кількість пацієнтів, що підлягають реваскуляризації, за рахунок застосування всього сучасного арсеналу можливостей судинної та рентгенендоваскулярної хірургії.

Диференційований алгоритм дозволяє підвищити ефективність реваскуляризації за рахунок шляхом вибору оптимальної стратегії і тактики втручання в залежності від клінічних проявів та гемодинамічних порушень.

Дата « 20 » \_\_\_\_\_ жовтня \_\_\_\_\_ 2021р.  
підрозділом \_\_\_\_\_ (М.М.Сербул)

**Завідувач структурним**

*Відповідальний за впровадження:*

*к.м.н.Ю.М.Гупало*