

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РАШІД Х.Р. МАНАСРАХ

УДК 617.58:616.13 -008.64-02:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Хірургічне лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при
цукровому діабеті 2 типу»**

Спеціальність : 222 медицина

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціалізація 14.01.03 – хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня: доктора філософії.

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

_____ Рашід Х.Р. Манасрах

Науковий керівник
Сморжевський Валентин Йосипович
доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Рашід Х.Р. Манасрах. Хірургічне лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 хірургія (Медицина). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Міністерство охорони здоров'я України, Київ, 2024.

Зміст анотації

Дисертація присвячена хірургічному лікуванню артеріальної недостатності нижніх кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, з метою покращення результатів лікування шляхом комплексного підходу, включаючи клінічні, інструментальні та гістологічні дослідження. Артеріальна недостатність у хворих на цукровий діабет є серйозною медичною проблемою, що призводить до високої частоти ампутацій нижніх кінцівок і значної інвалідизації пацієнтів.

Встановлено, що діабетична ангіопатія, яка впливає на мікроциркуляцію, є основною причиною ускладнень, що потребують хірургічного втручання. Дослідження акцентує увагу на необхідності впровадження нових, ефективніших методів лікування, та оптимізації діагностичних критеріїв для вибору методів реваскуляризації.

Дисертаційна робота є фрагментом клінічної науково-дослідної роботи відділу хірургії магістральних судин Державної установи «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України (зав. відділом д.м.н. Нікульников П.І., зав. відділенням – Ліксунов О.В.).

Матеріалом для дослідження слугували результати обстеження та лікування 147 пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок та

цукровим діабетом 2 типу. Всі пацієнти були прооперовані з приводу атеросклеротичного ураження артерій на фоні ЦД2 у відділенні хірургії магістральних судин ДУ «ННЦХТ ім. О. О. Шалімова» НАМН України».

Для досягнення мети дослідження було проаналізовано досвід лікування 209 пацієнтів, щоб оцінити ефективність різних терапевтичних підходів. Залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу та особливостей терапії, пацієнтів було розподілено на три групи.

Основну групу (Група А) склали 85 осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, яким після операцій з відновлення кровотоку в нижніх кінцівках додатково призначали препарат сулодексид (МНН: sulodexide). Ця група дотримувалася суворого контролю глікемії та демонструвала високу прихильність до лікування.

Група порівняння (Група Б) виступили 62 пацієнти, також із ЦД 2 типу та після аналогічних операцій, які отримували стандартну консервативну терапію, але без застосування сулодексиду та з менш ретельним контролем рівня цукру.

Контрольну групу (Група В) утворили 62 пацієнти без цукрового діабету, для яких було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування. У цих пацієнтів здійснено ретроспективний аналіз історій хвороби для порівняння результатів лікування та особливостей розвитку захворювання з результатами у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Такий дизайн дозволив оцінити відмінності в перебігу захворювання та ризиках ускладнень залежно від наявності цукрового діабету, а також можливості застосування різних хірургічних втручань для пацієнтів з різними клінічними характеристиками.

Динаміку стану пацієнтів відстежували впродовж різних часових інтервалів: 1-3 доби, 7 діб, 30 діб, 6 та 12 місяців.

Результатом проведеного клінічного дослідження стало обґрунтування нового підходу до хірургічного лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Дослідження підтвердило ефективність комплексного лікування, яке включає реваскуляризацію,

медикаментозний супровід, контроль рівня глюкози в крові та застосування антикоагулянтів.

Отримані результати дозволяють сформулювати такі наукові висновки. Артеріальна недостатність нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу спостерігається у 20-25% випадків. Проведене дослідження показало, що 85,7% пацієнтів із артеріальною недостатністю мали підвищений ризик розвитку критичної ішемії кінцівок, що свідчить про необхідність проведення реконструктивних хірургічних втручань для збереження кінцівки. Застосування розробленого комплексного підходу до лікування пацієнтів з ЦД2 після реваскуляризації (Група А) дозволило знизити частоту ампутацій до 11,8% порівняно з 19,4% у групі зі стандартним післяопераційним веденням (Група Б). Кумулятивна прохідність артерій через рік після втручання в основній групі (Група А) становила 78%, що значно підвищує шанси на збереження кінцівок.

У пацієнтів основної групи (Група А), які пройшли процедури реваскуляризації та отримували сулодексид, ригідність еритроцитів знизилася на 20-25%, що покращило реологічні властивості крові та знизило ризик тромбозів на 15,3% у післяопераційному періоді. У групі А (n=85), де застосовували сулодексид (250 ЛО 2 рази на добу), ригідність еритроцитів знизилася на 20–25% через 30 діб після реваскуляризації (індекс деформованості еритроцитів: до терапії $DI=0,32\pm0,05$, після – $DI=0,40\pm0,04$; $p<0,01$, t-критерій Стьюдента). Це супроводжувалося зниженням ризику тромбозів на 15,3% ($p<0,05$, χ^2 -тест). У групі В (n=62) без сулодексиду значних змін DI не виявлено ($p>0,05$). Покращення реологічних властивостей корелювало з підвищенням гомілково-плечового індексу (ППІ) на 0,42 (таблиця 2.22) і зниженням частоти ампутацій до 11,8%.

Рівень виживаності пацієнтів в основній групі (Група А) через рік після операції склав 95,6%, тоді як у групі порівняння (Група Б) – 91,8%. Це свідчить про важливість моніторингу рівня глюкози для запобігання ускладненням. Пацієнти, які пройшли реваскуляризацію та антикоагулянтну терапію,

продemonстрували покращення показників якості життя, що підтверджено оцінкою фізичного та психологічного здоров'я за опитуванням SF-36. В основній групі (Група А) цей показник був на 23% вищим, ніж у пацієнтів із консервативним лікуванням. Кількість ампутацій в основній групі (Група А), де застосовувався комплексний підхід, становила 11,8%, що є значно нижчим показником порівняно з групою порівняння (Група Б) (19,4%), і це свідчить про ефективність комплексного підходу.

У клінічній роботі ми застосовували: загальноклінічні методи (опитування, об'єктивне обстеження, динаміка глікемічного профілю та рівня глікозильованого гемоглобіну, заповнення клінічної карти проспективного спостереження); інструментальні методи (доплерографічне дослідження судин нижніх кінцівок з визначенням лінійної та об'ємної швидкостей кровотоку); імуноферментні методи (визначення рівня інсуліну та васкулоендотеліального фактора росту); лабораторні методи (визначення вмісту креатиніну, сечовини, показників ліпідограми – холестерину, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності); гемостазіологічні методи (рівень фібриногену, міжнародного нормалізованого співвідношення, протромбіновий індекс та протромбіновий час); гістологічні та цитологічні дослідження препаратів при різних збільшеннях; комп'ютерна томографія з мультidetекцією артерій та в/в контрастним підсиленням у режимі 3D-реконструкції.

Результати отримані у ході дослідження демонструють значний вплив цукрового діабету 2 типу (ЦД2) на клінічний перебіг артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК). Серед 147 пацієнтів з АННК та ЦД2 досягнуто добрих хірургічних результатів у 138 випадках (93,9%). Середній приріст гомілково-плечового індексу (ГПІ) після операції становив 0,42, що свідчить про покращення перфузії нижніх кінцівок.

Кумулятивна прохідність артерій через рік після втручання у пацієнтів в основній групі (Група А) становила 78%, тоді як у групі Б пацієнтів без діабету (62 особи) цей показник складав 75%. Вживаність пацієнтів з основної групи

через рік після операції досягла 95,6%, тоді як у порівняльній – 91,8%. Статистичний аналіз підтвердив значущі відмінності у показниках збереження кінцівки в віддаленому періоді: 88,7% в основній групі та 82,4% у порівняльній ($p < 0,01$).

У пацієнтів з ЦД2 (Група А) зафіксовано 10 (11,8%) ампутацій, порівняно з 12 (19,4%) в групі В, що також є статистично значущим ($p < 0,01$). Клінічні прояви АННК в пацієнтів з ЦД2 мали більш агресивний характер, з виразками, що виникали у 55 (37,6%) пацієнтів, та гангреною у 21 (14,1%).

Середній рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів з ЦД2 складав $6,7 \pm 1,8\%$, що вказує на недостатній контроль глікемії та підвищує ризик прогресування ускладнень. Таким чином, результати клінічної частини дослідження свідчать про те, що наявність ЦД2 асоційована зі значним ризиком розвитку ускладнень при АННК, що вимагає комплексного підходу до лікування та моніторингу стану пацієнтів для покращення віддалених результатів лікування.

У дослідженні було виконано різні реконструктивні хірургічні втручання на різних сегментах. Аналіз показав, що у 49 (33,3%) пацієнтів виявлено біфуркаційні ураження, у 64 (43,5%) – ураження проксимального сегмента глибокої артерії стегна. У 23 (15,6%) випадках проведена додаткова реконструкція шляхів відтоку, зокрема проксимального відрізка поверхневої стегнової артерії у 15 (10%) пацієнтів та глибокої артерії стегна у 8 (5,4%).

У ході дослідження встановлено, що при наявності множинних уражень судин у 9 пацієнтів похилого віку виконано стегно-стегнове надлобкове шунтування. При цьому 85 (93,3%) пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету зберегли функцію кінцівки після адекватної реконструкції глибокої артерії стегна та проксимального відділу поверхневої стегнової артерії.

Рентгеноендоваскулярні методи були застосовані у 50 випадках, що сприяло зниженню ризику ампутації та покращенню якості життя пацієнтів. Зазначено, що загроза втрати кінцівки спостерігається у 15% пацієнтів з

цукровим діабетом 2-го типу, що підкреслює необхідність своєчасного хірургічного втручання для покращення прогностичних показників.

У дослідженні було виконано реконструктивні хірургічні втручання при атеросклерозі магістральних артерій нижніх кінцівок у 147 пацієнтів з цукровим діабетом II типу. Первинна прохідність стегново-підколінного шунта через 30 днів після операції склала 98,4%. Серед 62 пацієнтів спостерігалось самостійне загоєння поверхневих трофічних порушень у 72,5% випадків.

Своєчасна діагностика та хірургічне лікування сприяли збереженню кінцівок у 85,03% пацієнтів. Під час рентгенендоваскулярних втручань, які були проведені 50 пацієнтам, у 10 випадках (20%) виникла необхідність встановлення стента через неповне відтискання атеросклеротичних бляшок. Результати показують, що комплексний підхід, включаючи нові технології, сприяє значному покращенню результатів лікування.

Встановлено, що у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням магістральних артерій нижніх кінцівок, пов'язаним із цукровим діабетом II типу, оптимізація медикаментозного супроводу є критично важливою для покращення прогнозу. У дослідженні 85 пацієнтів, які отримували сулодексид у поєднанні з іншими терапевтичними заходами, позитивний результат спостерігався у 88,2% випадків, що свідчить про ефективність цього підходу в лікуванні пацієнтів з хронічною критичною ішемією та діабетичною мікро та макроангіопатією.

Регулярний скринінг на захворювання артерій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет має вирішальне значення для своєчасного виявлення та лікування. Частота ампутацій серед пацієнтів з цукровим діабетом і ЗАНК значно зростає, тому важливо проводити контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань. У пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій щодо зміни способу життя та медикаментозної терапії, відзначено зниження рівня холестерину ЛПНЩ до $<1,4$ ммоль/л у 65% випадків, що відповідає сучасним стандартам лікування.

Сулодексид, як гепариноїд, значно покращує реологічні властивості крові, знижуючи ригідність еритроцитів на 20-25%. Це має особливе значення для пацієнтів після хірургічних втручань, де ризик тромбоутворення залишається високим. Аналіз показників мікроциркуляції свідчить про позитивні зміни після лікування: підвищення температури шкіри в дистальних зонах на 2-3°C, що вказує на покращення кровотоку. Отримані результати підтверджують важливість комплексного підходу в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом II типу та атеросклерозом.

В рамках проведеного дослідження оцінка психоемоційного стану та якості життя пацієнтів із цукровим діабетом II типу, використовуючи опитувальник SF-36, виявила суттєві відмінності між групами пацієнтів. У групі А (85 осіб) показники фізичного компонента здоров'я (PH) і психологічного здоров'я (MH) були вищими, ніж у групі В (62 особи). В результаті аналізу даних було встановлено, що фізичне функціонування (PF) знизилося на 45% у групі В, тоді як у групі А зниження становило лише 20%.

Результати дослідження свідчать про значне зниження загального стану здоров'я (GH) та інтенсивності болю (BP) у чоловіків, зокрема, у групі В, де показник рольового функціонування (RP) знизився майже вдвічі. Дослідження підтвердило, що пацієнти чоловічої статі більш емоційно реагують на проблеми в професійній діяльності, що в свою чергу знижує показники психологічного здоров'я (MH). Коефіцієнт кореляції Спірмена вказав на наявність статистично значимого зв'язку між рівнем загального здоров'я та фізичним функціонуванням ($r = 0,808$; $p < 0,01$), а також між фізичним і психологічним компонентами ($r = 0,851$; $p < 0,01$).

Проведене дослідження показало, що захворювання артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом II типу є серйозною проблемою, що вимагає комплексного підходу до лікування. Результати свідчать про високу поширеність артеріальної недостатності, яка спостерігається у 20-25% випадків серед діабетиків, з підвищеним ризиком розвитку критичної ішемії кінцівок. Реалізація процедур реваскуляризації з контролем рівня глюкози в

крові призвела до зменшення ризику ампутацій на 12% і до збереження прохідності артерій на рівні 78%. Крім того, застосування сулодексиду позитивно вплинуло на реологічні властивості крові, знизивши ригідність еритроцитів на 20-25%, що зменшує ризик тромбоутворення на 15,3% у післяопераційний період.

Дослідження також продемонструвало, що контроль рівня глюкози є критично важливим для досягнення високих показників виживаності пацієнтів – 95,6% у групі А, що підкреслює необхідність регулярного моніторингу. Показники якості життя пацієнтів, які пройшли реваскуляризацію, були на 23% вищими, ніж у тих, хто отримував лише консервативне лікування. Результати дослідження підтверджують важливість інтеграції активних медичних втручань, медикаментозного супроводу та комплексного підходу в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом II типу, що може суттєво поліпшити їхнє загальне самопочуття, якість життя та знизити ризик розвитку ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, синдром діабетичної стопи, ішемія, реваскуляризація, атеросклеротичне ураження магістральних артерій, хронічна артеріальна недостатність, клітинна терапія, ригідність еритроцитів, мікроангіопатії.

ABSTRACT

Rashid H.R. Manasrah. Surgical Treatment of Lower Limb Arterial Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. – Qualifying scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 14.01.03 Surgery (Medicine). – National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

Content of the Annotation

The dissertation is dedicated to the surgical treatment of lower limb arterial insufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus, aiming to improve treatment outcomes through a comprehensive approach involving clinical, instrumental, and histological studies. Arterial insufficiency in patients with diabetes is a serious medical issue leading to a high rate of lower limb amputations and significant patient disability.

It has been established that diabetic angiopathy, which affects microcirculation, is the primary cause of complications requiring surgical intervention. The study emphasizes the need for implementing new, more effective treatment methods and optimizing diagnostic criteria for selecting revascularization techniques.

The dissertation is part of a clinical research project conducted by the Department of Main Vessel Surgery at the State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Head of the Department: Doctor of Medical Sciences P.I. Nikulnikov; Head of the Unit: O.V. Liksunov).

The research material comprises the examination and treatment outcomes of 147 patients with lower limb arterial insufficiency and type 2 diabetes mellitus. All patients underwent surgery for atherosclerotic arterial lesions in the context of type 2 diabetes at the Department of Main Vessel Surgery of the State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

To achieve the research objectives, the treatment experience of 209 patients was analyzed to evaluate the effectiveness of various therapeutic approaches. Depending on the presence of type 2 diabetes and the specifics of therapy, patients were divided into three groups:

- The main group (Group A) consisted of 85 patients with type 2 diabetes who, after revascularization procedures, were additionally prescribed sulodexide (INN: sulodexide). This group adhered to strict glycemic control and demonstrated high treatment compliance.

- The comparison group (Group B) included 62 patients with type 2 diabetes who underwent similar surgeries but received standard conservative therapy without sulodexide and with less rigorous glycemic control.

- The control group comprised 62 patients without diabetes, for whom a retrospective analysis of treatment outcomes was conducted to compare disease progression and complication risks with those of diabetic patients. This design allowed for the assessment of differences in disease course and complication risks depending on the presence of diabetes, as well as the applicability of various surgical interventions for patients with different clinical characteristics.

Patient condition dynamics were monitored at various time intervals: 1–3 days, 7 days, 30 days, 6 months, and 12 months post-surgery.

The clinical study substantiated a new approach to the surgical treatment of lower limb arterial insufficiency in patients with type 2 diabetes. The research confirmed the effectiveness of a comprehensive treatment strategy, including revascularization, pharmacological support, blood glucose control, and anticoagulant therapy.

The obtained results led to the following scientific conclusions:

Lower limb arterial insufficiency occurs in 20–25% of patients with type 2 diabetes. The study revealed that 85.7% of patients with arterial insufficiency had an increased risk of developing critical limb ischemia, highlighting the need for reconstructive surgical interventions to preserve the limb. The developed comprehensive treatment approach for patients with type 2 diabetes post-revascularization (Group A) reduced the amputation rate to 11.8% compared to 19.4% in the group with standard postoperative management (Group B). Cumulative arterial patency one year after intervention in the main group (Group A) was 78%, significantly increasing limb preservation chances.

In the main group (Group A) undergoing revascularization and sulodexide therapy, erythrocyte rigidity decreased by 20–25%, improving blood rheological properties and reducing the risk of thrombosis by 15.3% in the postoperative period. In Group A (n=85), where sulodexide (250 LSU twice daily) was administered, erythrocyte rigidity decreased by 20–25% within 30 days post-revascularization (deformability index: pre-treatment $DI=0.32\pm0.05$, post-treatment $DI=0.40\pm0.04$; $p<0.01$, Student's t-test). This was associated with a 15.3% reduction in thrombosis risk

($p < 0.05$, χ^2 -test). No significant changes in DI were observed in Group B ($n=62$) without sulodexide ($p > 0.05$). Improved rheological properties correlated with a 0.42 increase in the ankle-brachial index (ABI) (Table 2.22) and a reduction in amputation rates to 11.8%.

The one-year survival rate in the main group (Group A) was 95.6%, compared to 91.8% in the comparison group (Group B), underscoring the importance of glucose level monitoring to prevent complications. Patients who underwent revascularization and anticoagulant therapy showed improved quality of life, as confirmed by physical and psychological health assessments using the SF-36 questionnaire. In the main group (Group A), this indicator was 23% higher than in patients receiving conservative treatment. The amputation rate in Group A, where a comprehensive approach was applied, was 11.8%, significantly lower than the 19.4% in Group B, demonstrating the effectiveness of the comprehensive approach.

The study utilized:

- General clinical methods (patient interviews, objective examinations, monitoring of glycemic profiles and glycosylated hemoglobin levels, and completion of prospective observation clinical charts);
- Instrumental methods (Doppler ultrasound of lower limb vessels to assess linear and volumetric blood flow velocities);
- Immunoenzymatic methods (determination of insulin and vascular endothelial growth factor levels);
- Laboratory methods (measurement of creatinine, urea, lipid profile parameters – cholesterol, high-density, low-density, and very-low-density lipoproteins, triglycerides, and atherogenic index);
- Hemostasiological methods (fibrinogen levels, international normalized ratio, prothrombin index, and prothrombin time);
- Histological and cytological examinations of specimens at various magnifications;
- Computed tomography with multidetector arterial imaging and intravenous contrast enhancement in 3D reconstruction mode.

The study results demonstrate a significant impact of type 2 diabetes on the clinical course of lower limb arterial insufficiency. Among 147 patients with arterial insufficiency and type 2 diabetes, good surgical outcomes were achieved in 138 cases (93.9%). The average post-surgical ABI increase was 0.42, indicating improved lower limb perfusion.

Cumulative arterial patency one-year post-intervention in the main group (Group A) was 78%, compared to 75% in the control group of non-diabetic patients (62 individuals). The one-year survival rate in the main group reached 95.6%, compared to 91.8% in the control group. Statistical analysis confirmed significant differences in long-term limb preservation rates: 88.7% in the main group versus 82.4% in the control group ($p<0.01$).

In patients with type 2 diabetes (Group A), 10 amputations (11.8%) were recorded, compared to 12 (19.4%) in Group B, which was also statistically significant ($p<0.01$). Clinical manifestations of arterial insufficiency in patients with type 2 diabetes were more aggressive, with ulcers occurring in 55 patients (37.6%) and gangrene in 21 (14.1%).

The average glycosylated hemoglobin (HbA1c) level in patients with type 2 diabetes was $6.7\pm1.8\%$, indicating suboptimal glycemic control and an increased risk of complication progression. Thus, the clinical study results suggest that type 2 diabetes is associated with a significant risk of complications in lower limb arterial insufficiency, necessitating a comprehensive treatment and monitoring approach to improve long-term outcomes.

Various reconstructive surgical interventions were performed on different arterial segments. Analysis showed that 49 patients (33.3%) had bifurcation lesions, 64 (43.5%) had lesions in the proximal segment of the deep femoral artery, and 23 (15.6%) required additional outflow reconstruction, including the proximal superficial femoral artery in 15 patients (10%) and the deep femoral artery in 8 (5.4%).

In cases of multiple vascular lesions, femoro-femoral suprapubic shunting was performed in 9 elderly patients. Of the 85 patients (93.3%) with lower limb arterial insufficiency and type 2 diabetes, limb function was preserved after adequate reconstruction of the deep femoral artery and the proximal superficial femoral artery.

Endovascular methods were applied in 50 cases, reducing the risk of amputation and improving patients' quality of life. It was noted that 15% of patients with type 2 diabetes faced a risk of limb loss, underscoring the need for timely surgical intervention to improve prognostic outcomes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, ischemia, revascularization, atherosclerotic lesions of main arteries, chronic arterial insufficiency, cellular therapy, erythrocyte rigidity, microangiopathies.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сморжевський В. Й., Манасрах Р. Х. Вплив реваскуляризації та глікемічного контролю на якість життя пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок за цукрового діабету 2 типу. *Харківська хірургічна школа*. 2025. № 1 (130). URL: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2025.08>
2. Сморжевський В. Й., Манасрах Р. Х. Особливості атеросклеротичного ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. *Харківська хірургічна школа*. 2025. № 2 (131). URL: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2025.44>
3. Сморжевський В. Й., Манасрах Р. Х. Персоналізований підхід до лікування атеросклерозу артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Український медичний часопис*. 2025. № 3 (169). URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265933>
4. Krysa B., Smorzhevskiy V., Manasrah R., Krysa V. Risks and Challenges in Treating Purulent-Necrotic Forms of Diabetic Foot. *ACTA SCIENTIFIC CLINICAL CASE REPORTS*. 2024. Vol. 5, no. 11. URL: <https://actascientific.com/ASCR-5-11.php>.
5. Smorzhevskiy V., Manasrah R. The Significance of Erythrocyte Rigidity in the Development of Microangiopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *MAR Clinical Case Reports*. 2024. P. 5–6. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13892814>.
6. Сморжевський В., Манасрах Р., Піжовський Є. Rationale for Enhancing Micro- and Macrocirculation in the Lower Limbs of Patients with Arterial Insufficiency and Type 2 Diabetes Mellitus. *ACTA SCIENTIFIC CLINICAL CASE REPORTS*. 2024. Vol. 5, no. 12. P. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.31080/ASCR.2024.05.0603>.
7. Сморжевський В. Й., Манасрах Р. Х. Р., Свиридов М. В. Значение ригидности эритроцитов в развитии микроангиопатии у больных с сахарным

диабетом 2 типа. *Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (Люблін, 26–27 лютого 2021 р.). Люблін, 2021. С. 135–140. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-37>.

8. Манасрах Р. Х. Р. Оптимальное медикаментозное сопровождение хирургического лечения диабетической микромакроангиопатии. *YOUNG SCIENCE 2.0* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Київ, 20 листопада 2020 р.). Київ, 2020. С. 104–106.

9. Манасрах Р. Х. Р. Особенности заболевания артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом: эпидемиология, механизмы и результаты. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки* (Київ, 2019 р.). Київ, 2019. С. 82–90.

10. Сморжевський В. Й., Манасрах Р. Х. Ампутації нижніх кінцівок у пацієнтів із критичною ішемією та багаторівневим атеросклерозом: досвід, сучасні підходи та результати. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : зб. наук. праць. 2024. URL: <https://drive.google.com/file/d/1H5-Q0eCXAmw9et3XVBaVDUsvwwPhVMZW/view?usp=mail>.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1. Сучасні аспекти клінічної картини артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті	27
1.2 Особливості діагностики оклюзійно-стенотичних уражень магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	37
1.3 Вплив гіперглікемії на регенерацію	44
1.4 Клінічні та морфологічні особливості атеросклеротичного ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом	47
1.5 Цукровий діабет II типу вплив на метаболізм, мікроциркуляцію та регенерацію	51
1.6 Хірургічні методи лікування пацієнтів з хронічною артеріальною недостатністю у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.....	59
1.7 Сучасні підходи до лікування пацієнтів з загрозою втрати кінцівки на тлі хронічної гіперглікемії	65
1.8 Методи консервативного лікування цукрового діабету другого типу	68
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	76
2.1. Дизайн дослідження	79
2.2. Клінічна характеристика пацієнтів.....	86
2.3. Неінвазивні інструментальні методи дослідження	93
2.4. Інвазивні методи дослідження	100
2.5. Неінвазивні інструментальні методи дослідження	106
2.5. Лабораторні методи обстеження.....	114
2.6. Визначення ригідності еритроцитів	115
2.7 Новітні методи візуалізації порушень кровопостачання нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.....	118

2.8. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	123
РОЗДІЛ 3. ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ II ТИПУ	124
3.1. Анатомо-фізіологічне обґрунтування реваскуляризації нижньої кінцівки при цукровому діабеті 2-го типу	124
3.2 Покази до реваскуляризації при порушеннях кровопостачання нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2-го типу	128
РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ	147
4.1 Відкриті хірургічні втручання.....	148
4.2 Рентгенендоваскулярні втручання.....	161
4.3 Методики непрямой реваскуляризації при цукровому діабеті II типу	164
РОЗДІЛ 5. МЕДИКАМЕНТОЗНИЙ СУПРОВІД В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ II ТИПУ	172
РОЗДІЛ 6. ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ	175
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	182
ВИСНОВКИ	191
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	192
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	193
ДОДАТКИ.....	214

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

EGF – епідермальний фактор росту

eNOS – ендотеліальна NO-синтаза

GCP – належна клінічна практика (Good Clinical Practice)

IDF – Міжнародна діабетична федерація (International Diabetes Federation)

PDGF – фактор росту тромбоцитів

TGF- β – трансформуючий фактор росту бета

VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

ABH – артеріовенозна нориця

AI – антиглікемічна терапія

АТС – артерія тилу стопи

БМП – багаторазові медичні процедури

ГАС – глибока артерія стегна

ЕЕГ – електроенцефалографія

ЕКГ – електрокардіограма

ЗАС – загальна артерія стегна

ЗВГА – задня великогомілкова артерія

ІХС – ішемічна хвороба серця

КІНК – критична ішемія нижніх кінцівок

КТ – комп'ютерна томографія

КТЕ – коронарна томографія

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МГА – малогомілкова артерія

ММП – матричні металопротеїнази

НК – нейропатія

ПА – підколінна артерія

ПАС – поверхнева артерія стегна

ПВГА – передня великогомілкова артерія

ПГШ – підколінно-гомількове шунтування

ПС – поперекова симпатектомія

ПТФЕ – політетрафторетілен

РОТ – реваскуляризувальна остеотрепанія

РСТ – регіонарний систолічний тиск

СГШ – стегново-гомількове шунтування

СДС – синдром діабетичної стопи

СОЕ – специфічна осадова реакція

ТАС – трансантлантичний узгоджувальний консенсус

ТК – тромбоцити

ТПС – тибіоперонеальний стовбур

УЗДГ – ультразвукова доплерографія

УЗДС – ультразвукова доплерографія судин

УЗДС – ультразвукове дуплексне сканування

ФАП – фактор активатора плазміногену

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Цукровий діабет (ЦД) посідає одне з провідних місць серед неінфекційних патологій, а його поширення у світі досягло масштабів пандемії [20, с. 1065]. Згідно з прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (The International Diabetes Federation – IDF), кількість пацієнтів із ЦД серед дорослого населення (вікова група 20–79 років) зросте з поточних 250 мільйонів до 439 мільйонів до 2030 року і досягне 592 мільйонів до 2035 року [88].

Першочергове значення у структурі ускладнень ЦД належить діабетичній ангіопатії, яка є ключовим фактором, що зумовлює високі показники інвалідизації та смертності серед цієї категорії хворих. Зокрема, за інформацією IDF, ураження стоп стають причиною госпіталізації у 25–47% пацієнтів із ЦД [88].

Розвиток хронічних ранових дефектів на нижніх кінцівках, що спостерігається у 15–25% пацієнтів, у 12% випадків призводить до необхідності проведення високих ампутацій [1; 29; 70]. Показники летальності після таких втручань залишаються критично високими: протягом першого року вони варіюють від 13% до 40%, на другий рік сягають 35–65%, а впродовж п'яти років становлять 39–80% [50, с. 247].

Загалом, на частку пацієнтів з артеріальною недостатністю та синдромом діабетичної стопи (СДС) припадає від 40% до 70% усіх високих ампутацій нижніх кінцівок нетравматичного походження, причому такі операції виконуються у 10–15 разів частіше, ніж у загальній популяції. Глобальний аналіз свідчить, що щогодини у світі виконується 55 ампутацій у пацієнтів з ЦД. В Україні показники також невтішні: частота трофічних уражень при СДС становить 18%, а кількість високих ампутацій – 8,3–9% [11].

Високі ампутації нижніх кінцівок залишаються одним із найскладніших аспектів у лікуванні ускладнених форм діабетичної ангіопатії. Це зумовлено високою частотою (20–65%) важких післяопераційних ускладнень, що

призводить до подовження середньої тривалості госпіталізації до 58,2–65,7 ліжко-днів. Прогноз для таких пацієнтів несприятливий: тривалість життя кожного другого не перевищує двох років, а п'ятирічна летальність досягає 60–70% [88; 121].

Сучасні тенденції в хірургічному лікуванні артеріальної недостатності на тлі ЦД дедалі більше зміщуються в бік органозберігаючих операцій на нижніх кінцівках, зокрема хірургічних обробок та так званих «малих» ампутацій.

Зважаючи на значний вплив діабетичної ангіопатії на розвиток ранових дефектів нижніх кінцівок, актуальним є пошук нових, ефективніших методів їх лікування. Зокрема, вимагає детального дослідження вплив клітинної терапії на перебіг артеріальної недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом з урахуванням особливостей патогенезу. Мета таких досліджень – розробка оптимальних протоколів застосування клітинної терапії залежно від форми ураження судин.

Оптимізація методів хірургічного лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті дозволить покращити зменшити кількість високих ампутацій та покращити якість життя цих хворих, що підтверджує актуальність обраного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою клінічної науково-дослідної роботи відділу хірургії магістральних судин Державної установи «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України (завідувач відділу – д.м.н. Нікульников П.І.; завідувач відділення – Ліксунов О.В.). Дослідження виконано в межах планових тематичних напрямів відділу, спрямованих на удосконалення діагностики, хірургічного лікування та реабілітації пацієнтів із патологією магістральних судин, зокрема артеріальної недостатності нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету.

Мета роботи – покращення результатів лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2-го типу шляхом

персоніфікованого підходу до лікування, удосконаленням діагностичного підходу та лікувальної тактики артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати світовий та вітчизняний мультидисциплінарний досвід лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2-го типу.
2. Дослідити клінічні та інструментальні особливості порушення кровопостачання нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2-го типу.
3. Дослідити вплив гіперглікемії на ригідність еритроцитів та її значення у порушенні мікроциркуляторного русла.
4. Провести порівняльний аналіз результатів удосконаленого мультидисциплінарного і традиційного підходу до покращення кровопостачання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
5. Визначити значення термографії в діагностиці, оцінюванні результатів лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок.
6. Удосконалити алгоритм діагностики та лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті, залежно від вираженості ураження та морфологічного субстрату.
7. Удосконалити алгоритм лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті, залежно від вираженості ураження та морфологічного субстрату.

Об'єкт дослідження: 147 хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок при цукровому діабеті.

Предмет дослідження. Показники, що характеризують клінічний перебіг мікро- та макроангіопатій, параметри мікроциркуляції, лінійної та об'ємної швидкостей кровотоку, динаміка гістологічних, гемостазіологічних та морфологічних критеріїв, показники 3D-візуалізації у хворих на цукровий діабет, ускладнений артеріальною недостатністю нижніх кінцівок.

Методи дослідження. У роботі використані наступні методи дослідження:

загальноклінічні (опитування, об'єктивне обстеження, динаміка глікемічного профілю та гілкозильованого гемоглобіну, заповнення клінічної карти проспективного спостереження);

інструментальні (доплерографічне дослідження судин нижніх кінцівок з визначенням лінійної та об'ємної швидкостей кровотоку); комп'ютерна томографія з мультidetекцією артерій та в/в контрастним підсиленням в режимі 3D-реконструкції.

імуноферментні (визначення рівня інсуліну, васкулоендотеліального фактору росту);

лабораторні, що передбачали оцінку біохімічних маркерів (креатинін, сечовина, ліпідограма), аналіз гемостазіологічних показників (коагулограма), а також спеціалізовані гематологічні та реологічні дослідження, зокрема: загальний аналіз крові, вивчення морфології та визначення ригідності еритроцитів методом атомно-силової мікроскопії.

Обрані методи є адекватними та відповідають задачам дослідження, забезпечать достовірність отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Комплексно охарактеризовано анатомо-морфологічні особливості ураження артеріального русла та мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок у пацієнтів з артеріальною недостатністю на тлі цукрового діабету 2 типу. Визначено структурні зміни судин різного калібру, охарактеризовано їхній вплив на формування та прогресування ішемії. Встановлено кількісну залежність ступеня зниження кровопостачання нижніх кінцівок від стадії захворювання, локалізації та протяжності оклюзійно-стенотичних уражень. Отримано об'єктивні параметри порушень мікроциркуляції, що дозволяють стратифікувати ризики та прогнозувати ефективність реконструктивних втручань. Вперше в Україні застосовано комбінований клітинний підхід для лікування критичної ішемії нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2 типу –

поєднання аутологічного аспірату кісткового мозку та плазми, збагаченої тромбоцитами, у комбінації з медикаментозним супроводом (сулодексид + НМГ) та неінвазивним моніторингом результативності методом термографії.

Встановлено достовірний зв'язок між підвищенням ригідності еритроцитів у хворих на цукровий діабет 2 типу та погіршенням мікроциркуляторного кровотоку. Доведено значущість гемореологічних порушень як фактора, що впливає на перебіг ішемії та результати хірургічного лікування. Удосконалено підходи до вибору методу відновного хірургічного втручання шляхом розроблення диференційованих показань із урахуванням морфологічних, ангіографічних та мікроциркуляторних змін. Удосконалено методику реконструкції аорто-здухвинного сегмента завдяки обґрунтованому застосуванню заочеревинного доступу до термінального відділу аорти та здухвинних артерій, що підвищує безпеку та ефективність реваскуляризації.

Вперше проведено порівняльний аналіз ефективності різних методів реконструктивних втручань у пацієнтів із артеріальною недостатністю нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету, що дозволило обґрунтувати оптимальні хірургічні стратегії.

Практичне значення очікуваних результатів

Рекомендації з діагностики, визначення діагностичних критеріїв визначення показів до реваскуляризації та вибір методу хірургічного втручання у пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету дозволили оптимізувати якість життя.

Доведено, що при виконанні хірургічних втручань з приводу артеріальної недостатності нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету слід володіти усім арсеналом хірургічних маніпуляцій, включаючи рентгенендоваскулярну технологію та пристрої котрі необхідні для досягнення технічної та гемодинамічної ефективності операції.

Впровадження в практику результатів дослідження

Отримані результати дослідження використовуються в роботі відділення судинної хірургії Національного наукового центру хірургії та

трансплантології імені О.О. Шалімова, що сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок при цукровому діабеті.

Основні наукові та практичні положення впроваджені в навчальний процес на кафедрі хірургії та трансплантології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача

Визначення ідеї, мети, завдань та основних напрямків роботи здійснено спільно з керівником. Автором особисто зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертаційного дослідження, що оформлено у вигляді літературного огляду, створена база даних хворих на артеріальну недостатність нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2 типу. Проаналізовані усі методи діагностики, прийняття рішення та хірургічного лікування даної групи пацієнтів. Дисертантом опубліковані статті та тези за темою дисертаційного дослідження, представлені доповіді на науково-практичних конференціях, оформлено виклад дисертації.

Усі розділи дисертаційної роботи, а також сформульовані в ній висновки та практичні рекомендації, опрацьовані та викладені здобувачем особисто.

Апробація результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені у доповідях, оприлюднені та пройшли обговорення на низці науково-практичних форумів. Зокрема, матеріали дослідження доповідалися на міжнародній науковій конференції «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» (Люблін, Республіка Польща, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, 2020 р.) та Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (Київ, 2019 р.). Апробація результатів на наукових заходах підтверджує їх наукову валідність та практичну цінність.

Публікації

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, зокрема 3 статті у фахових виданнях, що рекомендовані МОН України, та 3 статті у міжнародних наукових виданнях. Окрім цього, ключові аспекти роботи висвітлено у 4 публікаціях у збірниках тез науково-практичних конференцій та симпозіумів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 220 сторінках основного тексту. Структурно робота складається з анотації, вступу, семи розділів, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій.

Ілюстративний матеріал включає 44 рисунки та 31 таблицю. Список використаних джерел охоплює 177 посилань, з яких 153 – латиницею та 24 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні аспекти клінічної картини артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті

Незважаючи на чисельність публікацій, присвячених лікуванню критичної ішемії нижніх кінцівок, у сучасній літературі відзначається недостатність достовірних та переконливих даних щодо оптимальних підходів до реваскуляризації, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [посилання].

За даними статистики МОЗ України, в країні спостерігається стійке зростання захворюваності на цукровий діабет, що наближається до рівня епідемії. У 2023 році зареєстровано 4,5 мільйона випадків цукрового діабету [3]. У цій категорії пацієнтів відзначається висока ймовірність розвитку критичної ішемії з загрозою втрати кінцівки, яка, за даними різних авторів, становить до 15% випадків [3; 11]. Розвиток критичної ішемії та виконання ампутацій значно впливає на показники смертності та суттєво знижує якість життя пацієнтів [додаткові посилання].

Однією із основних причин розвитку артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2-го типу на першому місці стоїть атеросклеротичне ураження магістральних артерій. Для даного захворювання характерні сегментарні чи дифузні ураження магістральних артерій із збереженою прохідністю судин дистальніше місця оклюзійно-стенотичного ураження [1-3]. Найбільш частою локалізацією ураження артерій являються місця поділу артерій (біфуркація черевного відділу аорти, здухвинних та стегнових артерій, у місцях їх поділу та ін.), що підтверджується дослідженнями [4; 7; 116] котрі відмітили, що топографія утворення

атеросклеротичних бляшок значною мірою залежить від локальних гемодинамічних чинників: у цих ділянках виникають порушення ламінарного потоку крові, турбулентність та осцилююча напруга зсуву, що створює сприятливі умови для пошкодження ендотелію.

Це не відноситься до локалізації ураження магістральних артерій нижніх кінцівок атеросклерозом при цукровому діабеті при якому виявлено певні особливості [145, с.520]. Однак судити про істинне положення справ даного питання не представляється можливим тому що більшість дослідників віддають перевагу тій чи іншій локалізації закупорки та розглядаються ізольовано від загальної кількості спостережень [134].

Заслужують на увагу та дослідження особливості атеросклеротичного ураження при сукупності метаболічних зрушень, котрі характеризуються гіперглікемією та розладами вуглеводного, ліпідного та білкового обміну. Ці зрушення викликають грізні ускладнення з боку усієї серцево-судинної системи. Так, атеросклеротичне ураження магістральних судин нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет спостерігається в 3-5 разів частіше, ніж у загальній популяції. Слід зазначити, що причиною смертності у 75-80% пацієнтів цукровим діабетом є ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні ураження та захворювання судин нижніх кінцівок [87; 107].

Основною причиною гострої серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 1 типу є дистрофія міокарду та діабетична кардіопатія, при цукровому діабеті другого типу ведучою патологією є атеросклероз.

Серед усіх захворювань периферичних артерій захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК) є серйозним станом у суб'єктів із цукровим діабетом 2 типу, пов'язаним із значною інвалідністю, серцево-судинним ризиком і соціально-економічним тягарем. Пацієнти з обома станами зазвичай мають гірший прогноз щодо уражених кінцівок порівняно з суб'єктами без діабету, що призводить до збільшення частоти несприятливих подій на кінцівках, включаючи ампутації.

Тим не менш, обізнаність щодо ЗАНК залишається деякою мірою неоптимальною в популяції діабетиків, частково пов'язаною з нетиповою клінічною картиною в кількох випадках. Тому рекомендується регулярний і відповідний скринінг на захворювання артерій нижніх кінцівок у пацієнтів, які страждають на ЦД2 типу. Уражені суб'єкти повинні отримувати оптимальне медичне лікування, включаючи ретельний контроль різних серцево-судинних (СС) факторів ризику за допомогою здорового способу життя, регулярної та структурованої фізичної активності, призначення гіполіпідемічних, протидіабетичних препаратів і (за показаннями) антигіпертензивних та антитромботичних препаратів.

Як стверджують доктор Джакомо Бузо та професор Лючія Маццоллай, лікування ЗАНК у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу вимагає мультидисциплінарної команди, до складу якої входять лікарі та хірурги, що займаються судинними захворюваннями, діабетологи, інфекціоністи, кардіологи, радіологи, реабілітологи та ортопеди [80].

У світлі високого ризику ампутацій нижніх кінцівок та виникнення серйозних побічних серцевих подій у хворих пацієнтів слід наполегливо заохочувати суворий контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань. Якщо є показання, суб'єктам із цукровим діабетом 2 типу та супутнім ЗАНК слід змінити спосіб життя, включаючи припинення куріння, зміну дієти (на перевагу середземноморській дієті) та фізичні вправи (в ідеалі під наглядом).

Оптимізація протидіабетичної терапії є наріжним каменем у профілактиці серцево-судинних захворювань і має бути досягнута у кожного пацієнта. У цьому випадку слід також розглянути гіполіпідемічний препарат (статин), щоб досягти цільового рівня холестерину ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л і знизити рівень холестерину ЛПНЩ щонайменше на 50% від початкового рівня [131]. При наявності артеріальної гіпертензії її необхідно лікувати, щоб досягти САТ 130 мм рт.ст. і знизити, якщо вона переноситься.

У літніх пацієнтів (віком ≥ 65 років) цільовий діапазон САТ має становити 130–140 мм рт. ст.. У світлі добре відомого U-подібного зв'язку між АТ і серцево-судинними подіями в загальній популяції слід уникати надмірного зниження АТ [66].

Як поточні рекомендації використовують антитромбоцитарну монотерапію у пацієнтів із симптоматичним ЗАНК. Дослідження CAPRIE, яке охоплювало 20% учасників із ЦД 2 типу, продемонструвало зниження ризику подій, пов'язаних із ЗАНК, в учасників, які отримували клопідогрель у дозі 75 мг, порівняно з тими, хто отримував аспірин у дозі 325 мг [55], тому цьому препарату слід надавати перевагу у даному контексті. Навпаки, антитромботична терапія в даний час не показана безсимптомним пацієнтам, за винятком супутніх коронарних або цереброваскулярних захворювань. Це пов'язано з результатами двох рандомізованих досліджень: одне після скринінгу ЗАНК у загальній популяції, а інше – у пацієнтів з цукровим діабетом без будь-яких відомих серцево-судинних захворювань, де аспірин не продемонстрував переваги порівняно з плацебо щодо зменшення серцево-судинних захворювань.

Слід зазначити, що дослідження серцево-судинних наслідків для людей, які використовують антикоагуляційні стратегії (COMPASS), яке охоплювало 7470 пацієнтів із ЗАНК плюс з ішемічною хворобою серця або клінічно маніфестованим цереброваскулярним захворюванням, показало, що ривароксабан у дозі 2,5 мг у поєднанні з аспірином суттєво зменшує частоту виникнення серйозних побічних захворювань нижніх кінцівок, ішемії та великих ампутацій порівняно з монотерапією аспірином [116]. Ця фармакологічна асоціація може бути особливо корисною для хворих на цукровий діабет із ЗАНК.

Деякі дослідники наголошують, що особливістю діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок є поширеність та залучення у процес артерій інших органів та систем. В першу чергу серця, головного мозку, нирок [92, с.20].

Розвиток судинних ускладнень при цукровому діабеті є мультифакторним процесом, зумовленим низкою взаємопов'язаних чинників. Основним із них є неконтрольована гіперглікемія, яка призводить до дисфункції ендотелію та посиленого утворення вільних радикалів, що пошкоджують судинну стінку [1; 20; 47]. Цей патологічний процес значно поглиблюється метаболічними порушеннями, зокрема ожирінням та асоційованою з ним дисліпідемією [6; 13; 77; 104; 116; 140], а також гіперінсулінемією, що розвивається внаслідок інсулінорезистентності та стимулює відкладення атеросклеротичних бляшок [8]. Додатково прискорюють прогресування ускладнень такі супутні фактори, як артеріальна гіпертензія та паління, яке, у свою чергу, пригнічує антиоксидантний захист організму [21; 28; 40].

Деякі дослідники вважають, що особливістю діабетичної ангіопатії є ураження середньої оболонки артерій – склероз Манкеберга чи медіасклероз [38, с.241]. Атеросклеротичне ураження судин на тлі цукрового діабету вирізняється тим, що частота та виразність оклюзійно-стенотичних процесів зростає в дистальних відділах нижніх кінцівок, що обумовлює знижені можливості колатеральної компенсації кровопостачання.

В останні роки встановлено, що медіакальциноз асоційований із підвищеним ризиком розвитку хронічної ниркової недостатності, захворюванням коронарних артерій, ампутаціями, високою смертністю у хворих на ЦД2 і може розвиватися незалежно від атеросклерозу.

Розробка та впровадження ендоваскулярних технологій для відновлення кровотоку значно підвищили ефективність лікування цієї категорії хворих, однак, попри успіхи ендоваскулярної хірургії, не завжди вдається досягти відновлення прохідності судин при ішемії нижніх кінцівок (ІНК) у хворих на ЦД2. Це пов'язано з особливостями ураження судин нижніх кінцівок при ЦД2, труднощами діагностики ІНК при ЦД2, технічними труднощами і адекватністю обраного хірургічного методу лікування [50].

З морфологічної точки зору атеросклеротичні зміни в судинній системі нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та без нього мають певну схожість, але при ЦД 2 виявляються специфічні риси: ураження охоплює кілька сегментів, має симетричний і розсіяний характер, зачіпаючи судини різного діаметру – від великих до дрібних; домінує дистальне ураження, що включає великогомілкові артерії та судини стопи; часто фіксується медіакальциноз (склероз Менкеберга – ущільнення й потовщення середньої оболонки артерії), який асоціюється з вегетативною нейропатією чи хронічною нирковою недостатністю (ХХН); переважають довгі артеріальні закупорки порівняно зі звуженнями; кровотік через колатералі на стопі залишається недостатнім через пригнічений розвиток нових судин (де значну роль відіграє клітинна терапія). Атеросклероз у цих хворих відзначається раннім початком, стрімким розвитком, відсутністю залежності від статі та підвищеною летальністю після ампутацій. У разі класичного атеросклерозу кальцифікація зачіпає внутрішню оболонку судини, пов'язану з гіперліпідемією та запаленням, зберігаючи еластичність стінки, тоді як склероз Менкеберга, що має інший механізм ураження, призводить до ригідності судинної стінки, ускладнюючи розтягнення балона під час ангіопластики [22; 99].

Найбільш характерною особливістю цукрового діабету є розвиток мікроангіопатії, яка має генералізований характер і проявляється ураженням нирок, сітківки, кінцівок.

Так, внаслідок цього ризик сліпоти у хворих на цукровий діабет зростає у 25 разів [73, с.710]. Середня тривалість життя хворого з моменту виявлення мікроальбумінурії без належного лікування складає 5–10 років. Наслідком діабетичної мікроангіопатії являється розвиток та посилення ішемії дистальних відділів кінцівок при відсутності виразних розладів гемодинаміки.

Основні процеси патофізіології при ЦД [40; 51; 99]:

- запальні процеси, що характеризуються підвищенням рівня С-реактивного білка (CRP) та інтерлейкінів (IL) сприяє прогресуванню атеросклеротичних змін;
- оксидативний стрес, який полягає у тому, що активні форми кисню (ROS) та зниження вироблення оксиду азоту (NO) спричиняють пошкодження судинної стінки;
- активація протеїнкінази С (PKC) змінює функціонування ендотеліальних клітин та погіршує ангиогенез;
- хронічні ураження судин, як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), який підсилює запальну реакцію, що сприяє прогресуванню оклюзії судин.

Нижче наведено схему, яка відображає зазначені патофізіологічні процеси (рис. 1.1).

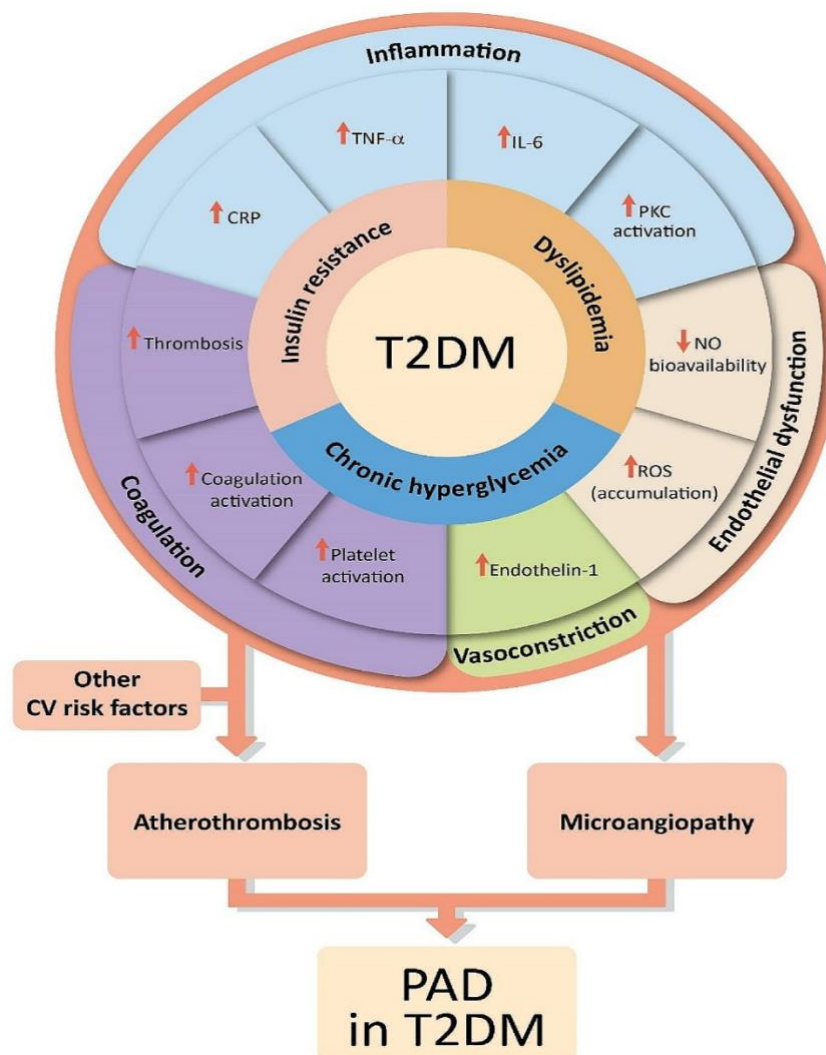


Рис. 1.1 Патофізіологія периферичної артеріальної недостатності у пацієнтів з ЦД2

Класифікація діабетичної макро-, мікроангіопатії нижніх кінцівок весь час змінюється. На даний момент існує декілька підходів до класифікації даного ускладнення, які враховують як клінічні прояви, так і ступінь ураження судин. Найбільш поширеними є системи класифікації, що включають чотири стадії прогресування: від початкових симптомів до розвитку критичної ішемії, виразок та гангрени. Важливою складовою діагностики є оцінка ступеня порушення кровообігу в залежності від глибини та поширеності патологічних змін [6; 19; 107].

Для стадіювання хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК) широкого розповсюдження набула класифікація за Фонтейном, яка систематизує прогресування захворювання [9; 28; 111]. Вона включає чотири основні стадії:

Стадія I (асимптомна): клінічні ознаки недостатності кровообігу відсутні.

Стадія II (переміжна кульгавість): симптоми виникають під час фізичного навантаження, зокрема ходи. Ця стадія поділяється на ПА, коли пацієнт може пройти без болю понад 200 метрів, та ПБ, коли дистанція безболісної ходи становить менше 200 метрів.

Стадія III: характеризується появою болю у стані спокою.

Стадія IV: супроводжується розвитком трофічних порушень, таких як виразки або гангрена.

Третя та четверта стадії розглядаються як критична ішемія, що становить безпосередню загрозу втрати кінцівки. Такий стан вказує на нагальну потребу в поглибленому обстеженні та застосуванні адекватного комплексного лікування через високу ймовірність ампутації [43; 61; 76].

Для більш детальної оцінки ступеня вже наявного тканинного ураження використовують інші класифікаційні системи. Однією з ключових є класифікація за F. Wagner, що оцінює глибину виразкового дефекту [143]:

I ступінь: поверхнева виразка.

II ступінь: виразка, що поширюється на шкіру та підшкірну клітковину.

III ступінь: глибока виразка із залученням м'язів, суглобів, розвитком остеомієліту, абсцесу чи флегмони.

IV ступінь: локальна гангрена пальця.

V ступінь: гангрена, що охоплює значну частину стопи.

Альтернативним та більш комплексним підходом є класифікація Техаського університету [31]. Вона подібна до системи F. Wagner, однак її ключова перевага полягає в тому, що вона дозволяє одночасно охарактеризувати не лише глибину виразкового ураження (позначається цифрами), а й наявність таких ускладнюючих факторів, як ішемія та інфекція (позначається буквами A, B, C, D) (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація виразкових дефектів при синдромі діабетичної стопи
Техаського університету

Ступінь				
	0	I	II	III
A	Перед- або післявиразкові ураження на стадії повної епітелізації	Поверхневі рани без залучення сухожиль, капсул суглобів або кісток	Рани, що захоплюють сухожилля або капсулу суглобів	Рани із залученням кісток або суглобів
B	Перед- або післявиразкові ураження на стадії повної епітелізації з ознаками інфікування	Поверхневі рани без залучення сухожиль, капсул суглобів або кісток з ознаками інфікування	Рани, що захоплюють сухожилля або капсулу суглобів з ознаками інфікування	Рани із залученням кісток або суглобів з ознаками інфікування
C	Перед- або післявиразкові ураження на стадії повної епітелізації на фоні ішемії кінцівки	Поверхневі рани без залучення сухожиль, капсул суглобів або кісток на фоні ішемії кінцівки	Рани, що захоплюють сухожилля або капсулу суглобів на фоні ішемії кінцівки	Рани із залученням кісток або суглобів на фоні ішемії кінцівки
0	Перед- або післявиразкові ураження на стадії повної епітелізації на фоні ішемії кінцівки з ознаками інфікування	Поверхневі рани без залучення сухожиль, капсул суглобів або кісток на фоні ішемії кінцівки з ознаками	Рани, що захоплюють сухожилля або капсулу суглобів на фоні ішемії кінцівки з ознаками інфікування	Рани із залученням кісток або суглобів на фоні ішемії кінцівки з ознаками інфікування

Класифікація PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation), запропонована в 2003 року та переглянута у 2011 році, враховує не лише глибину ураження м'яких тканин, а також стан периферичного кровотоку, іннервації, тяжкість інфекційного процесу (таблиця 1.2) [121].

Таблиця 1.2

Класифікація виразкових уражень у пацієнтів із синдромом діабетичної
стопи за системою PEDIS

Оцінюваний показник	Ступінь вираженості
Perfusion – стан кровотоку	1. Відсутні ознаки хронічного звуження судин нижніх кінцівок. 2. Спостерігаються прояви хронічного облітеруючого ураження судин, але без критичної ішемії (індекс лівого передпліччя $> 0,5$, $TspO_2 > 30$ мм рт. ст.). 3. Наявна критична ішемія (індекс лівого передпліччя $< 0,5$, $TspO_2 < 30$ мм рт. ст.).
Extent (size) – площа	Вимірювання площі ураження методом планіметрії.
Depth – глибина	1. Поверхнева рана, що обмежується шкірним покривом. 2. Глибока виразка, яка проникає крізь усі шари шкіри, зачіпаючи м'язи, сухожилля та фасції. 3. Складний дефект із ураженням кісток і суглобів.
Infection – інфекція	1. Відсутні симптоми та ознаки інфекційного процесу. 2. Локальне запалення шкіри й підшкірної жирової клітковини без загальних проявів, за наявності щонайменше двох ознак (набряк, ущільнення, почервоніння < 2 см, виділення). 3. Почервоніння > 2 см навколо рани, виявлення абсцесу, остеомієліту, сепсису або системних ознак інфекції.
Sensation – чутливість	1. Чутливість стопи повністю збережена. 2. Втрата тактильної чутливості (тест із монофіламентом 10 г) і вібраційної чутливості (камертон 123 Гц, біотензіометрія $> 25V$).

Для стандартизованої оцінки тяжкості інфекційного процесу при синдромі діабетичної стопи (СДС) застосовують кілька загальновизнаних класифікаційних систем. Однією з ключових є система, розроблена Товариством інфекційних хвороб Америки (IDSA) [17; 44] та прийнята Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи, яка визначає чотири ступені тяжкості інфекції:

1. Неінфікована рана чи виразка. Будь-які клінічні ознаки інфекційного процесу відсутні.

2. Легка інфекція. Інфекційний процес обмежується шкірою та підшкірною клітковиною. Присутні місцеві ознаки запалення, однак радіус еритеми навколо рани не перевищує 2 см, а ознаки системної запальної відповіді та залучення глибоких тканин відсутні.

3. Інфекція середньої тяжкості. Характеризується поширенням запалення на глибокі структури (абсцес, остеомієліт, гнійний артрит, фасциїт) або наявністю еритеми з радіусом понад 2 см, але без системних ознак інтоксикації.

4. Тяжка інфекція. Будь-яка інфекція стопи, що супроводжується ознаками синдрому системної запальної відповіді. Критеріями цього стану є: температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, частота серцевих скорочень (ЧСС) $>90/\text{хв}$, частота дихальних рухів (ЧДР) $>20/\text{хв}$, $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст., кількість лейкоцитів $>12 \times 10^9/\text{л}$ зі зсувом лейкоцитарної формули вліво [142, с.288].

Окрім цього, для комплексного прогнозування та вибору тактики лікування використовується сучасна класифікація WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection). Вона дає змогу інтегровано охарактеризувати три ключові параметри: глибину пошкодження тканин (Wound), ступінь ішемії (Ischemia) та поширеність інфекційного процесу (Infection) [100, с.563].

Аналіз представлених літературних даних демонструє, що патогенез артеріальної недостатності та діабетичної стопи при цукровому діабеті є багатофакторним і включає взаємопов'язані порушення макро- і мікроциркуляції, нейропатії, інфекційного процесу та структурної перебудови судинної стінки. Попри докладно описані морфологічні зміни – від оклюзійно-стенотичних уражень артерій різної протяжності до мікроангіопатії й функціональної дезорганізації мікросудинного русла – у наявних джерелах відсутня цілісна модель, яка б пояснювала внесок кожного патогенетичного компонента в прогресування ішемії та ускладнень діабетичної стопи. Наявні класифікації (Вагнер, PEDIS, Техаського університету) широко застосовуються, але вони відображають уже сформовану клінічну картину й не враховують ні морфологічної гетерогенності уражень, ні варіацій у

мікроциркуляторній відповіді, що обмежує їх прогностичну цінність. Водночас дані щодо оптимального вибору хірургічної тактики при різних варіантах ураження – зокрема при поєднанні макро- і мікроангіопатії – залишаються суперечливими. Недостатньо систематизованими є й відомості про взаємозв'язок між порушеннями реології крові, включно з ригідністю еритроцитів, та ступенем мікроциркуляторної недостатності. Таким чином, огляд літератури свідчить про значну кількість фрагментованих даних, але водночас вказує на наукову прогалину – нестачу комплексного підходу до оцінки структурних, функціональних і клінічних параметрів ураження судин нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом, що й визначає актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

1.2 Особливості діагностики оклюзійно-стенотичних уражень магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Хронічні атеросклеротичні оклюзійно-стенотичні ураження магістральних артерій нижніх кінцівок становлять близько 70% показань до реконструктивних хірургічних втручань, спрямованих на відновлення кровопостачання (Norgren et al., 2010). У хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) артеріальна недостатність нижніх кінцівок (АННК) діагностується у 20–25% випадків, із високим ризиком критичної ішемії (85,7%), що підкреслює необхідність своєчасної реваскуляризації (Aboyans et al., 2018).

На сьогодні, загальноприйняті алгоритми діагностики та спостереження за пацієнтами з оклюзійно-стенотичним ураженням магістральних артерій нижніх кінцівок розроблені для загальної популяції та не враховують особливості перебігу їх у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Неінвазивні методи діагностики (визначення кісточкибрахіального чи пальцевобрахіального індексу, транскутанна оксиметрія) мають обмеження, знижуючи ефективність у верифікації артеріальної недостатності при чому не враховують усі специфіки ураження артеріального русла у хворих на цукровий діабет [80, с.50].

Наявність цукрового діабету збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань, що підтверджується численними дослідженнями, демонструючи ми асоціацію між цукровим діабетом та розвитком ураження периферичних артерій [10; 145].

Деякі дослідники вважають, що збільшення числа пацієнтів із цукровим діабетом призводить до зросту захворювань периферичних артерій та хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок [103; 140].

Дані аналізу епідеміологічних досліджень вказують на те, що розповсюдженість захворювань периферичних артерій у пацієнтів із цукровим діабетом знаходиться у межах 10–40%, а при наявності виразок стоп досягає 50% [63, с.94].

Згідно з даними програми PAD Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS), розробленої для вимірювання поширеності, функціональної недієздатності та захворюваності, пов'язаних із захворюванням периферичних артерій (PAD) у закладах первинної медичної допомоги, встановлено, що майже у третини хворих віком 50-69 років з наявністю факторів ризику (паління, цукровий діабет) спостерігається ураження периферичних артерій [124, с.17].

Ураження магістральних артерій нижніх кінцівок, яке супроводжується ішемією ступні є грізним ускладненням цукрового діабету. Прогресування захворювань периферичних артерій при цукровому діабеті, особливо при гнійно-некротичних ускладненнях, являється загрозою втрати кінцівки [113, с.691]

Для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу типовим є запізнiле або недостатнє виявлення ішемії нижніх кінцівок і звернення по медичну допомогу лише на етапі розвитку гангрени чи трофічних виразок. Таке явище зумовлене діабетичною нейропатією, через яку хворі втрачають здатність відчувати біль і не зазнають синдрому переміжної кульгавості. Водночас затримка в діагностиці ІНК призводить до менш ефективних результатів реваскуляризації. Тому всім особам із тривалим анамнезом ЦД2 та

периферичною нейропатією слід регулярно перевіряти на наявність захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК) під час клінічного огляду з використанням інструментальних методик. Пацієнтам із ЦД2 рекомендовано проводити ультразвукову доплерографію та доплерометрію з визначенням ГПІ – співвідношення систолічного артеріального тиску (АТ) у стопних артеріях до АТ у плечовій артерії – а також вимірювання пальцевого систолічного тиску й пальце-плечового індексу (ППІ). Зменшення ГПІ нижче 0,9 або ППІ нижче 0,75 свідчить про наявність ЗАНК. КІНК діагностується, якщо систолічний тиск у гомілкових артеріях опускається нижче 50-70 мм рт. ст., а на пальцях — нижче 30-50 мм рт. ст. Проте при закупорці тильної артерії стопи (ТАС) або задньої великогомілкової артерії (ЗВБА) ГПІ не підлягає вимірюванню, а за наявності кальцинозу артерій цей показник стає ненадійним. Ефективнішим методом оцінки є ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) артерій нижніх кінцівок, яке дозволяє визначити локалізацію, довжину та тип оклюзії. Успішність реваскуляризації значною мірою залежить від точності діагностики судинних уражень за допомогою УЗДС. Цей метод доцільно застосовувати як до, так і після операції реваскуляризації артерій нижніх кінцівок у більшості хворих на ЦД2 без потреби в додаткових діагностичних процедурах [22].

Для оцінки тяжкості ішемії, ступеня порушення мікроциркуляції використовують транскутанну оксиметрію, вимірювання перфузійного тиску шкіри. Ці методи дозволяють оцінити тяжкість ішемії, можуть бути використані для прогнозування загоєння виразок, результатів клітинної терапії, результатів реваскуляризації, визначення рівня ампутації кінцівки. При неефективності або неможливості застосування неінвазивних методів візуалізації пацієнтам перед реваскуляризацією виконують рентгеноконтрастну ангіографію (РКАГ) або КТ-ангіографію.

При КІНК перед реваскуляризацією можливе виконання магнітно-резонансної ангіографії (МРА). Перевагами методу є можливість швидкого отримання оптимального зображення артеріального русла від аорти до стопи,

при цьому кальциноз артеріальної стінки не впливає на кількість артефактів МР-зображення; низький ризик нефротоксичності та відсутність променевого навантаження. Однак цей метод не застосовується у хворих з водіями ритму, нейростимуляторами, внутрішньомозковими шунтами, кохлеарними імплантатами і у хворих з клаустрофобією. Недоліками МРА є висока вартість дослідження, неможливість багаторазового застосування. Мультиспіральна комп'ютерна ангіографія також може застосовуватися при КІНК перед реваскуляризацією. Перевагою методу є отримання оптимального зображення артеріального русла від аорти до стопи з оцінкою характеру внутрішньосудинних утворень, однак кальцифіковані артерії гомілок і стоп видно погано, крім того, є ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії та велике променеве навантаження. Новим методом є флуоресцентна ангіографія (ФАГ) з індоціаніном зеленим, яка може оцінити перфузію м'яких тканин стопи на великій площі, визначити життєздатність тканин стопи під час хірургічного лікування і в результаті реваскуляризації кінцівки.

Загроза втрати кінцівки складає 500–1000 випадків на 1 млн населення на рік [89, с.162]. У трансатлантичному узгоджувальному консенсусі з ведення пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій (TASC) проаналізована 6-місячна доля найбільш важких, котрим не було можливості виконати реваскуляризацію кінцівки. Дослідження показало, що протягом 10-річного періоду 25% пацієнтів померло, 30% осіб, що вижили, перенесли ампутацію, та у 20% зберігались прояви ішемії нижньої кінцівки [65, с.2058].

Зазвичай ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом при наявності гнійно-некротичного процесу на ступні збільшує ризик ампутації кінцівки.

Синдром діабетичної стопи займає провідну позицію серед ускладнень цукрового діабету. Частота ампутацій кінцівки у хворих на цукровий діабет на 15–30 разів перевищує цей показник в загальній популяції та складає 50–70% від загальної кількості усіх нетравматичних ампутацій [96]. У порівнянні із бездіабетичною частиною популяції люди чоловічої та жіночої статі з

порушенням вуглеводного обміну мають підвищений у 24 рази ризик ампутації кінцівок [44, с.433]. У пацієнтів з цукровим діабетом виконується більше 1 млн. ампутацій на рік у зв'язку наявністю уражень м'яких тканин стопи [79, с.2807].

Згідно з даними чисельних досліджень оклюзійно-стенотичне ураження артеріального русла призводить до збільшення частоти розвитку гангрен у хворих на цукровий діабет для осіб чоловічої статі у 53 рази, жіночої – у 71 раз в порівнянні із загалом [10; 45; 77; 116; 122].

При цьому розподіл за віковими когортами виявив наступне: у віці до 50 років гангрена у діабетиків розвивається у 156 разів, у віковій категорії до 50 – 60 років – у 85 разів; старше 70 років – у 53 рази частіше в порівнянні з людьми таких же вікових груп з нормальним вуглеводним обміном [38, с.243]. Частота ампутацій залишається високою у діабетиків і на теперішній час.

Хірургічні операції з відновлення кровопостачання мають паліативний характер, але їх виправданість зумовлена збереженням просвітку артерії після оклюзійного сегменту та тривалими ремісіями при атеросклеротичних ураженнях (Iida et al., 2012). Успіх судинної хірургії залежить від технічної досконалості втручання та правильного вибору стратегії збереження кінцівки, особливо у хворих старше 60 років і з ЦД2, де ампутація асоційована з підвищеною смертністю (Gerhard-Herman et al., 2017). Пацієнти часто сприймають ампутацію як ознаку наближення смерті, що знижує їх психологічну готовність до такого втручання (Hirsch et al., 2012).

Показники післяопераційної летальності залишаються на критично високому рівні. Так, у ранньому періоді смертність після трансметатарзальної ампутації стопи становить 5,6%, після ампутації на рівні гомілки – від 5% до 10%, а на рівні стегна – від 15% до 20%. Прогноз для пацієнтів із загрозою втрати кінцівки є ще більш несприятливим: 30-денна летальність після високої ампутації сягає 25–56%, а п'ятирічна – зростає до 50–84% [32; 38; 54].

Хворі із цукровим діабетом та загрозою втрати кінцівки – це вкрай важка категорія хворих з високим ризиком летального наслідку. Згідно з даними Jude EB смертність у хворих на цукровий діабет та загрозу втрати кінцівки сягає 30% протягом 5-ти років [134; 135]

Ампутація нижньої кінцівки та її наслідки потребують значних економічних затрат. Зниження якості життя – несприятливий фактор, який впливає на соціальну адаптацію пацієнтів із цукровим діабетом. Обмеження мобільності певним чином впливає на професійну та соціальну активність пацієнта.

Ампутація при цукровому діабеті та загрозі втрати кінцівки – це наслідок пізньої діагностики та несвоєчасне використання сучасних методів реваскуляризації та корекції метаболічних розладів [90, с.48].

Аналіз сучасних джерел засвідчує, що артеріальна недостатність нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу характеризується значно тяжчим перебігом, високою поширеністю критичної ішемії та суттєвим ризиком ампутацій, проте існуючі діагностичні та лікувальні алгоритми залишаються переважно орієнтованими на загальну популяцію й не враховують специфічних для діабету морфологічних та патофізіологічних особливостей ураження судин. Дані свідчать про обмежену інформативність традиційних неінвазивних методів у хворих із вираженим медіакальцинозом, що нерідко призводить до пізньої діагностики, відсутності клінічних симптомів через нейропатію та, відповідно, до зростання частоти гнійно-некротичних форм і гангрени. Більшість епідеміологічних досліджень підтверджують значне збільшення ризику розвитку периферичної артеріальної хвороби, критичної ішемії та ампутацій у пацієнтів із ЦД2, однак література водночас показує розбіжність даних щодо ефективності різних методів реваскуляризації та відсутність єдиного стратифікаційного підходу для вибору оптимальної хірургічної тактики.

Висока частота післяопераційної летальності та незадовільні віддалені результати у пацієнтів із загрозою втрати кінцівки підкреслюють актуальність

індивідуалізованого підходу, який має враховувати не лише анатомію ураження, але й ступінь мікроциркуляторних порушень, стан м'яких тканин, наявність інфекції та супутні метаболічні дисфункції. Попри широке застосування УЗДС, КТ-ангіографії, МРА та новітніх методів оцінки перфузії, у літературі простежується відсутність комплексних моделей, що об'єднують результати різних інструментальних методів у прогностичні критерії успішності реваскуляризації. Недостатньо дослідженим залишається і вплив специфічних діабетичних змін – таких як нейропатія чи кальцифікація медії – на вибір між ендоваскулярними та відкритими реконструктивними втручаннями.

Таким чином, аналіз літератури свідчить про значну фрагментованість даних та відсутність цілісного підходу до раннього виявлення, стратифікації ризиків і вибору тактики лікування АННК у пацієнтів із ЦД2. У сукупності це обґрунтовує необхідність подальших досліджень, спрямованих на покращення діагностичних алгоритмів, оцінку мікроциркуляції, індивідуалізацію хірургічної тактики й удосконалення методів збереження кінцівки.

1.3 Вплив гіперглікемії на регенерацію

Природний процес загоєння шкірних ран проходить певним шляхом, котрий починається із гемостазу та утворення струпу. В подальшому відбувається очищення рани від сторонніх тіл, мертвих тканин та мікроорганізмів. Завершується процес регенерації формуванням грануляційної тканини, що заповнює дефект, котра із часом диференціюється і стає здатною виконувати усі функції шкірного покриву [85; 87]

В процесі репарації існують певні фази, розподіл котрих ґрунтується на морфологічних змінах в ході процесу загоєння. Сучасна класифікація ранового процесу має три фази [116, с.13]:

- запалення, що охоплює альтерацію (пошкодження) та ексудацію (зупинка кровотечі та очищення рани);
- проліферації (розвиток грануляційної тканини);

– диференціації (утворення рубця та епітелізації).

На молекулярному рівні при хронічній гіперглікемії порушується виробництво фактору росту тромбоцитами, макрофагами, фібробластами та ендотеліальними клітинами. Фактори росту при процесах репарації позитивно впливають на міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин. Зниження синтезу EGF, PDGF, TGF-beta, VEGF, FGF негативно впливають на темпи загоєння ранових дефектів та погіршують процеси ангіогенезу [110; 118; 146]. Переважання запальних процесів при тривалому загоєнні рани призводить до надлишку ММП, котрі потенціюють деградацію позаклітинного матриксу та погіршення регенерації тканин [142, с.290]

На клітинному рівні спостерігається порушення здатності поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ), що забезпечують першу лінію захисту проти ранової інфекції, здійснювати ефективний фагоцитоз. В основі розладів функції ПЯЛ лежить дефіцит внутрішньоклітинного утворення макроергічних сполук, порушення опсонізації бактерій та зниження синтезу лецитину, необхідного для відновлення клітинної мембрани в процесі фагоцитозу [136, с.485]. Для ПЯЛ також характерно порушення хемотаксису у хворих на цукровий діабет, що обумовлено зниженням рівня імуноглобулінів та недостатністю компонентів комплемента. Експозиція інсуліну та глюкози *in vitro* та *in vivo* покращують хемотаксис ПЯЛ, однак дані ефекти не являються послідовними [86, с.461].

При наявності стійкої гіперглікемії репарація характеризується так само розладами мікроциркуляції (формуванням сладж-феномену, мікротромбоутворенням) [10; 45; 77].

Патогенез тривало незаживаючої рани на тканинному рівні полягає у перевазі процесів запалення над репарацією, наявності ознак одночасно усіх трьох фаз ранового процесу. Одночасне покриття фібріном та грануляціями дна рани, наявності ділянок некрозу та гнійних виділень. В рані краї грануляції в'ялі та бліді, краї рани і тканини навколо ущільнені, має місце крайова епітелізація [21; 45].

Процес загоєння шкірних ран при наявності хронічної гіперглікемії ускладнюється через низку факторів, пов'язаних із порушенням мікроциркуляції, функцією клітинного імунітету та здатністю до регенерації тканин. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) такі ускладнення, як зниження ангіогенезу та посилення запальних процесів, є основними причинами погіршення результатів лікування.

Наявність ЦД2 впливає на мікроциркуляцію, що призводить до утворення мікротромбів та порушення перфузії тканин. Це погіршує процеси репарації на клітинному рівні та сприяє розвитку хронічних виразок та інших ускладнень. Тому підхід до лікування захворювань периферичних артерій у пацієнтів з ЦД2 потребує індивідуалізації та застосування комплексних методів терапії.

Отже, хронічна гіперглікемія ініціює каскад патологічних змін в енергетичному метаболізмі, що призводить до порушення всіх видів обміну речовин у тканинах. Як наслідок, пригнічуються ключові механізми адаптації організму до умов гіпоксії. Знижується здатність реагувати на виникнення ішемії в тканинах, порушення процесів грануляції грануляції, що разом із порушеннями перфузії дистальних відділів кінцівок призводить до виникнення довготривало незаживаючих дефектів шкірного покриву. Основні патогенетичні механізми порушень полягають у блокуванні експресії різних факторів, які приймають участь в нормальній відповіді організму на ішемію та пошкодження. Враховуючи складність та багатогранність патогенетичних механізмів, що лежать в основі порушень регенерації (зокрема на клітинному та молекулярному рівнях), стає очевидною необхідність застосування комплексного, мультидисциплінарного підходу до вибору стратегії і тактики лікування цієї категорії пацієнтів.

Узагальнення наведених даних свідчить, що хронічна гіперглікемія зумовлює системне багаторівневе порушення процесу загоєння шкірних ран, яке охоплює молекулярний, клітинний і тканинний рівні. Ключовим патогенетичним механізмом є стійкий дисбаланс між запаленням і репарацією,

що проявляється дефіцитом ендогенних факторів росту, надмірною активністю металопротеїназ, порушенням функціональної здатності нейтрофілів та нездатністю мікроциркуляторного русла забезпечити адекватну перфузію. Одночасна присутність ознак усіх фаз ранового процесу свідчить про його «зависання» на негативній точці регуляції та відсутність переходу до повноцінної фази проліферації.

Представлені в літературі дані чітко демонструють, що у хворих на ЦД2 патологічні зміни носять не ізольований, а каскадний характер: енергетичний дефіцит нейтрофілів сприяє інфікуванню рани, мікротромбоз – гіпоксії тканин, дефіцит факторів росту – порушенню ангіогенезу, а надлишок ММП – деградації позаклітинного матриксу. У сукупності це формує хронічний, малопродуктивний тип запалення, який підтримує незаживаючий дефект шкіри та унеможливорює повноцінне відновлення тканин.

Таким чином, наведені літературні джерела переконливо підкреслюють складність патогенезу тривало незаживаючих ран у пацієнтів із ЦД2 та обґрунтовують потребу у використанні комплексних, мультидисциплінарних методів лікування, спрямованих не лише на корекцію локальних ранових змін, але й на системний вплив на мікроциркуляцію, метаболічний статус, ангіогенез та імунну відповідь.

1.4 Клінічні та морфологічні особливості атеросклеротичного ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом

Оклюдійно-стенотичне ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом має низку специфічних особливостей. Хоча морфологічні зміни в артеріях у цієї групи хворих є схожими до тих, що спостерігаються у пацієнтів без діабету, існує низка суттєвих клінічних відмінностей. Ця сукупність характерних ознак, властивих саме діабетичній макроангіопатії, дозволяє проводити диференційну діагностику з

облітеруючим атеросклерозом, що розвинувся без впливу порушень вуглеводного обміну.

Оклюзійно-склеротичний процес у пацієнтів із цукровим діабетом характеризується інтенсивним початком, швидкопрогресуючим перебігом, відсутністю гендерної специфіки, мультисегментним і симетричним ураженням артерій середнього та малого діаметра, а також підвищеною летальністю після ампутаційних втручань [80; 110]. Для таких хворих типовим є зменшення еластичності та потовщення стінок артерій навіть без ознак атеросклеротичних змін [16].

Основними формами патології магістральних артерій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет є облітеруючий атеросклероз і медіакальциноз (склероз Менкеберга) [16, с. 82–90]. Медіакальциноз виникає внаслідок нейропатичних змін і проявляється неатеросклеротичним ураженням артерій середнього та великого калібру. Морфологічно склероз Менкеберга характеризується відкладенням кальцію (кальцинозом) у середній оболонці (медії) артерій, що супроводжується її потовщенням і склерозуванням. Через кальцифікацію медії судинна стінка втрачає еластичність, стає жорсткою, що погіршує адаптаційні властивості кровопостачання, зокрема в нижніх кінцівках. Цей стан виявляється за допомогою рентгенологічного обстеження і часто неправильно класифікується як атеросклероз [16].

Кальцифікація артеріальної стінки є поширеним явищем, що спостерігається і в осіб без порушень вуглеводного обміну, причому її частота зростає з віком: від 5% у молодому віці до 37% у похилому. Однак у пацієнтів із цукровим діабетом кальциноз медії (середньої оболонки артерії) зустрічається втричі частіше.

Важливо диференціювати типи кальцифікації, оскільки вони пов'язані з різними патологічними процесами: для атеросклерозу характерним є звапніння інтими, тоді як для склерозу Менкеберга – звапніння медії. При цьому інтимальна кальцифікація при атеросклерозі патогенетично асоційована з гіперліпідемією та хронічним запальним процесом [34, с.49-50].

Виразне звапніння судинної стінки слугує предиктором серцево-судинних катастроф, ампутації та смертності у когорті пацієнтів із цукровим діабетом [124; 130; 144]. Дифузне атеросклеротичне ураження в поєднанні із виразним звапнінням судинної стінки у пацієнтів із цукровим діабетом обумовлює важкість морфологічної картини ураження судинного русла [10; 16; 28] та впливає на точність діагностики артеріальної недостатності нижніх кінцівок і може ускладнювати рентгенендоваскулярне лікування [14; 22].

У хворих з порушенням вуглеводного обміну наявність кальцинозу артерій асоційовано з підвищенням ризику ампутації у 5,5 разів [54, с.12]. Дифузне атеросклеротичне ураження в поєднанні з медіакальцинозом судинної стінки у пацієнтів із цукровим діабетом обумовлює складність морфологічної картини ураження артеріального русла [2;47;50;77] та може впливати на діагностику та вибір методу лікування [71, с.685]

Виражена кальцифікація судинної стінки є важливим прогностичним маркером у пацієнтів із цукровим діабетом, що вказує на підвищений ризик серцево-судинних подій, ампутації та смертності [124; 130; 144]. Зокрема, доведено, що наявність кальцинозу артерій у хворих із порушеннями вуглеводного обміну підвищує ризик ампутації в 5,5 раза [54, с.12].

Поєднання дифузного атеросклеротичного процесу з вираженим звапнінням стінки судини, особливо медіакальцинозом, значно ускладнює морфологічну картину ураження артеріального русла у цієї категорії пацієнтів [2; 10; 16; 28; 47; 50; 77]. Така складна морфологія має значні клінічні наслідки: вона не лише знижує точність діагностики артеріальної недостатності, а й може суттєво ускладнювати вибір тактики та технічне виконання рентгенендоваскулярних втручань [14; 22; 71, с.685].

На наслідки ендоваскулярного лікування впливають не тільки морфологічні особливості ураження судин але й наявність діабетичного ураження інших органів, таких як нирки. Хворі на цукровий діабет 2-го типу із супутнім порушенням функції нирок є складною для ведення категорією

пацієнтів, особливо у випадках прогресування патології до термінальної стадії хронічної хвороби нирок.

Збільшення числа пацієнтів із ЦД та хронічною нирковою недостатністю призводить до росту розповсюдженості захворювань периферичних артерій та хронічною нирковою недостатністю [99; 104]. Цукровий діабет та хронічна ниркова недостатність являються факторами ризику серцево-судинних ускладнень, ампутацій та смертності серед хворих з ХНН [7; 44].

Згідно з результатами проспективних досліджень діабетична нефропатія є предиктором розвитку виразкових дефектів та ампутацій нижніх кінцівок [95; 115], а прогресивне зниження ШКФ супроводжується більшою частотою виразково-некротичних уражень стопи [58, с.1766].

Крім того, дані в доступній літературі свідчать про те, що виявлення клінічних симптомів загрози втрати кінцівки, утворення трофічних виразок та проведення високої ампутації нижньої кінцівки у хворих на артеріальну недостатність нижніх кінцівок та хронічною нирковою недостатністю асоціюються з початком замісної терапії програмним гемодіалізом [63; 108].

Хронічна ниркова недостатність є незалежним предиктором тривалого незагоювання виразок у пацієнтів із нейропатичною та нейроішемічною формами діабетичної стопи та асоціюється з ризиком високої ампутації [10; 22; 77].

Перебіг артеріальної недостатності нижніх кінцівок у хворих із цукровим діабетом та хронічною нирковою недостатністю має певні клінічні та морфологічні особливості. Тривалий перебіг цукрового діабету та зміни фосфорно-кальцієвого обміну, пов'язаним з порушенням функції нирок, приводить до розвитку медаісклерозу периферичних артерій [123, с.1560].

Отже, літературні дані однозначно демонструють, що артеріальна недостатність нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом — це не лише локальна патологія судинного русла, а системне захворювання зі складними морфофункціональними проявами. Це визначає потребу у застосуванні

розширених діагностичних підходів, ранньому виявленні кальцинозу артерій та інтегрованому виборі лікувальної тактики, що враховує не лише анатомічний характер ураження, але й системні метаболічні та нефрологічні порушення.

1.5 Вплив цукрового діабету II типу на метаболізм, мікроциркуляцію та процеси регенерації

При цукровому діабеті другого типу має місце гіперглікемія, котра не може не впливати на стінку кровоносної судини макро- і мікроциркуляцію. При гіперглікемії активізується сорбітоловий шлях окислення, за якого утворюються осмотично активні сорбітол та фруктоза. Це, в свою чергу, призводить до гіперосмолярного набряку тканин та клітин, деформацію та порушення їх функціонального стану [138, с.967].

Так як при хронічній тканинній гіперглікемії першочергово розвивається ендотеліальна дисфункція, спричинена порушенням продукції оксиду азоту [87, с.364]. Останнє призводить до підвищення проникності клітин ендотелію для лейкоцитів, проліферації гладеньком'язових клітин, підвищенням агрегації тромбоцитів, підвищенням експресії молекул адгезії на поверхні еритроцитів. При гіперглікемії збільшується кількість вільних радикалів, котрі сприяють міграції лейкоцитів через ендотелій, підвищують синтез супероксид аніону мітохондріями, що призводить до активації протеїнкінази C [111, с.229]. Моноцити мігрують в субендотеліальний простір з утворенням піністих клітин в районі атеросклеротичної бляшки. Цитокіни підвищують вміст в крові таких маркерів запалення як С-реактивний білок, стимулюють деградацію колагена та розрив фіброзного покриву бляшки, погіршують ліпідний профіль [77, с.216-217].

Гіперглікемія також впливає на систему гемостазу та функцію тромбоцитів. Це проявляється підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів, порушенням синтезу тканинного активатора плазміногену, зниженням фібринолітичної активності, гіперфібриногенемії, підвищенням

фактору фон Віллебранда. Гіперпродукція інсуліну активізує мітотичний поділ фібробластів, макрофагів та гладенькомязових клітин судинної стінки. Глікування білків плазми крові та стінки судини (апопротеїнів) підвищує їх атерогенність [95, с.466]. Порухення вуглеводного обміну тісно пов'язані зі змінами в ліпідному метаболізмі, що клінічно проявляється розвитком дисліпідемії. Цей стан характеризується атерогенними змінами в ліпідограмі: підвищенням концентрації ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) на тлі зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [71, с.682-863].

Існує думка, що активація агрегації тромбоцитів при цьому потенціює швидкий розвиток атеросклерозу в судинах великого і малого діаметру. Вищезазначений комплекс метаболічних зрушень призводить до макроангіопатії.

На теперішній час найбільш значимими функціональними порушеннями при мікроангіопатії являються зміни в'язкості крові, порушення функції тромбоцитів, підвищення проникності судинної стінки, гемодинамічні порушення [45; 99; 102]. Розвивається плазморрагічне ушкодження базальної мембрани мікроциркуляторного русла. Зміни в системі мікроциркуляторного русла, як правило, носять функціональний та структурний характер. Однією з головних особливостей змін в мікросудинному руслі є потовщення базальної мембрани капілярів. Внаслідок підвищення концентрації гліко- та мукопротеїнів, котрі накопичуються в сполучній тканині, утворюється гіаліноподібна речовина, пошкоджується стінка капіляру. Виникають явища стромально-судинної (мезенхімальної) дистрофії. Процес завершується склерозом та гіалінозом. Має місце поєднання лімфогістіоцитарної інфільтрації стінки мікросудини з виразною проліферацією ендотелію, що може трактуватись як розвиток васкуліту [4; 10; 99].

Щодо впливу гіперглікемії на процеси васкуло-, ангіо- та артеріогенезу, сучасні дані свідчать, що ангіогенез являє собою формування судин *de novo* з ендотеліальних клітин-попередників [7; 13; 128]. При цьому встановлено, що

васкулогенез не є виключно ембріональним процесом і може відбуватися також у постнатальному періоді розвитку організму [10; 77; 90].

При виникненні ушкодження, запалення, ішемії в тканинах виникає мобілізація гемопоетичних клітин кісткового мозку в кровообіг. Основними механізмами передачі сигналу служать гранулоцитарний та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючі фактори, ангіопоедин-1, еритропоєтин, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) та інші регулятори [104]. Таким чином забезпечується міграція та накопичення ендотеліальних клітин-попередників в зоні ушкодження та ішемії, де відбувається їх подальша диференціація в ендотеліоцити.

Утворені ендотеліоцити в наступному слугують для процесів ангіогенезу [66, с.670]. Процеси васкулогенезу проходять у дорослому організмі поряд з ангіо- та артеріогенезом. Васкулогенез виступає тригерним механізмом, що запускає процеси неоваскуляризації. Залежно від умов, ця неоваскуляризація може мати фізіологічний характер (наприклад, у відповідь на ішемію тканин) або патологічний (при діабетичній ретинопатії та рості пухлин) [48, с.13].

Ангіогенез – розвиток нових капілярів з раніше існуючих судин шляхом проліферації ендотеліальних клітин із складу судинної стінки. Процес ангіогенезу перебігає у кілька етапів при взаємодії компонентів клітинного матриксу, розчинних факторів і клітин [101; 131].

Гіпоксія чи ішемія тканин є тригерним фактором ангіогенезу, внаслідок чого розвивається транскрипція індукованого гіпоксією фактору -1α (HIF1 α), котрий активує судинний ендотеліальний фактор росту та його рецептори (VEGFR1 та VEGFR2).

VEGF запускає експресію матриксних металопротеаз (ММП), які впливають на деградацію базальної мембрани та навколишнього позаклітинного матриксу, що дає можливість залучити в процес ендотеліальні клітини [161]. Ендотеліальні клітини проліферують у вигляді окремих бруньок росту,

формуючих просвіт судини, або капілярної стінки у просвіт судини. Крім того, VEGF сприяє вазодилатації за рахунок посилення продукції NO [87, с.364].

Наступним етапом є стабілізація та дозрівання новоствореної судинної мережі, у якому беруть участь ангіопетини, тромбоцитарний фактор росту (PDGF) та фактор росту фібробластів (FGF). У цьому процесі трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) відіграє особливу роль: він індукує дозозалежний апоптоз в ендотеліальних клітинах, водночас потенціюючи його в гладком'язових клітинах [111, с.230]. Ангіопетин-1 впливає на стабілізацію судини шляхом залучення гладеньком'язових клітин, зменшення проникності судини, пригніченням проліферації ендотеліальних клітин та сумації перицитів [122;130].

Артеріогенез – це процес активного росту та ремоделювання вже існуючих артеріол, що призводить до збільшення їхнього діаметра та перетворення на повноцінні колатеральні артерії. Ключовим стимулом для цього процесу є зміна гемодинамічних умов. При оклюзії магістральної артерії відбувається перерозподіл крові в обхідні шляхи, що спричиняє збільшення кровотоку, градієнта тиску та, як наслідок, підвищення напруги зсуву на стінку колатеральних судин, ініціюючи їх ріст [96]. Етапи ангіогенезу показані в табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Етапи ангіогенезу

№ п/п	Неоангіогенез під впливом VEGF
1.	Злука VEGF із F1t чи F1k-1
2.	Фосфорилування та активація рецепторних тирозинкіназ
3.	Розчинення протеолітичними ферментами базальної мембрани ендотелію
4.	Розчинення ММП міжклітинного матриксу
5.	Проліферація та міграція ендотеліальних клітин через базальну мембрану в зону ішемії
6.	Утворення трубчатих структур за рахунок ендотеліоцитів між собою
7.	Формування судинних петель.
8.	Диференціація судинних петель на артеріальні та венозні судини

9.	«Дозрівання» стінки кровоносної судини за рахунок формування xxxxxx структури гладенькомязовими клітинами та перицитами і стабілізація судинної архітектоники
10.	Стабілізація паравазального простору
11.	Початок кровопотоку

При цьому клітинами ендотелію експресуються молекули адгезії та накопичуються моноцити, котрі секретують велику кількість факторів росту, в тому числі VEGF, FGF, PDGF та CXC-хемокіни [59, с.140].

При артеріогенезі виникає збільшення в розмірі колатеральних артерій за рахунок проліферації та ремоделювання. Таким чином збільшується об'єм крові, котра живить післяоклюзійну ділянку [75, с.120]. Для цукрового діабету характерним є так званий «діабетичний парадокс», який полягає в одночасному існуванні двох протилежних процесів: з одного боку, спостерігається надмірний патологічний ангіогенез високопроникних судин у сітківці ока (діабетична ретинопатія), а з іншого – недостатній компенсаторний ангіогенез у серцевому м'язі та м'язах нижніх кінцівок. Саме цей дефіцит новоутворення судин сприяє розвитку важкої ішемії, виникненню трофічних виразок, що тривало не загоюються, та призводить до ампутацій [10; 21; 140].

Провідна роль у ангіогенезі належить ендотеліальним клітинам. При культивуванні ендотеліальних клітин *in vitro* у середовищі із підвищеною концентрацією глюкози настає достеменно зниження направленої міграції на VEGF та сироватку [95, с.470]. Також порушується здатність клітин до утворення капіляроподібних структур ендотеліальних клітин на Матрігелі в чотири рази. Зниження капілярогенезу пов'язано із порушенням експресії рецепторів до VEGF на рівні мРНК, але й зменшується їх кількість на поверхні ендотелію. (61).

Інший тип клітин судинної стінки, задіяний у процес неоангіогенезу, мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК). Хоча гіперглікемія не змінює їх здатність до проліферації, не збільшує апоптоз і не впливає на міграцію, відмічено зниження сумарної властивості продуктів

секреції ММСК стимулювати капілярогенез *in vitro*, що може бути розглянуто як підвищення експресії плазміногену з паралельним підвищенням активності ММП, котрі розщиплюють плазміноген з утворенням інгібітору ангіогенезу – ангіостатину [3; 18]. Надлишок глюкози зменшує здатність ММСК стимулювати ангіогенез через паракринну активність [74, с.20]. Окрім вищезгаданих механізмів, гіперглікемія також пригнічує ангіогенез шляхом порушення продукції VEGF та активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Експериментальні дані, отримані на мишах із цукровим діабетом, свідчать, що ступінь цього порушення в ішемізованих кінцівках залежить не лише від абсолютного рівня глюкози в крові, але й від амплітуди його коливань [7; 16; 20; 21].

Третій тип клітин, задіяний в регенерації судинного русла – циркулюючі попередники ендотеліальних клітин (ЦПЕК). Найменший їх вміст виявлено у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу із хронічною артеріальною недостатністю нижніх кінцівок [112, с.127]. Зменшення кількості циркулюючих попередників ендотеліальних клітин (ЦПЕК) при гіперглікемії зумовлено переважно двома причинами: порушенням їхньої мобілізації та посиленням апоптозу [10; 44]. Дослідження *in vitro* підтверджують, що умови гіперглікемії безпосередньо пригнічують проліферацію та збільшують апоптоз ЦПЕК, причому проапоптотичну властивість мають також і пізні продукти глікування [111; 128]. Унаслідок цих процесів суттєво знижується загальний ангіогенний потенціал клітин-попередників [17; 30; 44]. Це проявляється у погіршенні їхньої здатності до проліферації, міграції та інкорпорації (вбудовування) у стінку новоутворюваних судин. Окрім цього, порушується процес диференціації ЦПЕК в ендотеліоцити під впливом стромального фактора-1 (SDF-1) [138, с.962].

Травми та хірургічні втручання викликають значні зміни реактивності організму, які у хворих на ЦД2 з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок перевищують компенсаторні можливості, призводячи до ускладнень, таких як тромбози та ішемія (Giacco & Brownlee, 2014).

Порушення гомеостазу, зокрема оксидативний стрес, погіршують мікроциркуляцію та підвищують ризик ускладнень (Mala et al., 2018).

Відносно артеріальної гіпертензії, то Г. Вагнер А. Глехнер та І. Клерінгс, констатують, що артеріальна гіпертензія сприяє кращій компенсації порушеного кровопостачання при ураженні магістральних артерій нижніх кінцівок [143]. Гемодинамічні зміни проявляються при стенотичному ураженні магістральної артерії на 60-70%. Зниження перфузійного тиску в артеріальній магістралі дистальніше закупорки чи стенозування є причиною розвитку ішемічних порушень в тканинах кінцівок. Так, при дослідженні цього стану доведено, що тиск в артеріях нижніх кінцівок у хворих з ознаками загрози втрати кінцівки знижується до 28–32 мм рт.ст. Це призводить до зникнення градієнту тиску між артеріальним та венозним капілярним руслом, що в свою чергу призводить до розвитку венозного застою, порушення мікроциркуляції та обмінних процесів в тканинах [10; 143]. Капіляри являють собою найбільш тонкостінні судини мікроциркуляторного русла, який складається із одного шару ендотеліоцитів та перицитів з тоненькою базальною мембраною між ними. По ним кров переходить з артеріального сектору в веноулярний. Щільність капілярної сітки та діаметр капілярів у різних органах варіюють залежно від їхніх функціональних потреб. Найменший діаметр мають капіляри в тканинах з високим рівнем метаболізму, таких як м'язи, міокард, сіра речовина мозку та нерви, де він становить лише 4,5–7 мкм. Цей розмір є меншим за середній діаметр еритроцита (7–8 мкм), що змушує клітини крові деформуватися для проходження через капілярне русло. У стані спокою активною є лише частина капілярної мережі (близько 25%), а середня швидкість кровотоку в ній становить приблизно 0,3 мм/с [142, с.290].

Здатність еритроцитів до деформації є критично важливою фізіологічною властивістю, яка забезпечує їхнє проходження через капіляри, діаметр яких часто є меншим за діаметр самих клітин. Зниження цієї здатності, відоме як підвищення ригідності еритроцитів, є ключовим патологічним

фактором, що призводить до погіршення мікроциркуляції, особливо в умовах хронічних захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу (ЦД2).

Основним тригером погіршення реологічних властивостей еритроцитів при ЦД2 є хронічна гіперглікемія. Вона запускає низку патофізіологічних механізмів, що ушкоджують мембрану та цитоскелет еритроцита:

1. Неферментативне глікування білків: надлишок глюкози призводить до глікування ключових білків мембрани, зокрема спектрину та анкірину, які відповідають за її еластичність. Це порушує їхню структуру та функцію, роблячи мембрану більш жорсткою [175].

2. Оксидативний стрес: гіперглікемія посилює утворення активних форм кисню (АФК), які викликають перекисне окислення ліпідів мембрани еритроцитів. Цей процес ушкоджує фосфоліпідний шар, знижує його плинність та підвищує крихкість клітини [89]. Дослідження підтверджують пряму кореляцію між рівнем маркерів оксидативного стресу та індексом ригідності еритроцитів у пацієнтів з ЦД2.

3. Зміни іонного транспорту: порушується робота Ca^{2+} -АТФази, що призводить до накопичення іонів кальцію всередині клітини. Це, у свою чергу, активує ферменти, які незворотно змінюють білки цитоскелету, посилюючи ригідність мембрани [174].

Клінічно підвищення ригідності еритроцитів проявляється погіршенням тканинної перфузії, що сприяє розвитку та прогресуванню мікро- та макроангіопатій. Ригідні еритроцити закупорюють капіляри, викликаючи локальну гіпоксію та ішемію, що є особливо небезпечним для таких органів-мішеней, як сітківка, нирки та дистальні відділи нижніх кінцівок. Дослідження, що використовували метод атомно-силової мікроскопії, показали, що у хворих на ЦД2 ригідність еритроцитів може зростати на 15–30% порівняно зі здоровими особами, що прямо корелює з прогресуванням артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК) [156].

Оскільки ригідність еритроцитів є важливим елементом патогенезу, її корекція розглядається як перспективна терапевтична ціль. Окрім суворого

глікемічного контролю, ефективність демонструють препарати, що впливають на реологічні властивості крові. Зокрема, гепариноїди, такі як сулодексид, мають доведену дію. Завдяки своїй ангіопротекторній та антитромботичній активності, сулодексид захищає ендотелій від ушкодження та покращує властивості клітин крові. Клінічні дослідження показали, що терапія сулодексидом здатна знижувати ригідність еритроцитів на 20–25%, що супроводжується покращенням мікроциркуляторного кровотоку та зниженням ризику тромботичних ускладнень [64]. Новітні дані також підтверджують, що покращення реології крові за допомогою таких препаратів асоціюється з кращим загоєнням трофічних виразок та зниженням частоти ампутацій у пацієнтів з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи [140].

Таким чином, вищевикладені дані обґрунтовують доцільність вивчення ригідності еритроцитів у пацієнтів із цукровим діабетом та її впливу на мікроциркуляцію. Особливої уваги заслуговує питання, якою мірою цей феномен впливає на компенсаторні можливості кровопостачання нижніх кінцівок.

1.6 Хірургічні методи лікування пацієнтів з хронічною артеріальною недостатністю у пацієнтів з цукровим діабетом II типу

Наявність у пацієнта загрози втрати кінцівки є абсолютним показом до пошуку варіантів хірургічного лікування. Найбільш ефективним методом лікування даного контингенту хворих вважається реваскуляризація кінцівки [59, с.140-141]

Хірургічна реваскуляризація дозволяє ерадикувати чи зменшити клінічні прояви недостатності кровопостачання і повинна проводитись у більшості пацієнтів із загрозою втрати кінцівки і її слід проводити у відповідності до показів та відсутності протипоказів до хірургічного втручання [90, с.49]. На сучасному етапі існує багато різних варіантів реваскуляризації та певні аспекти стратегій у виборі методів лікування, котрі

залежать не стільки від важкості захворювання, скільки від локалізації ураження судин [106, с.700].

Загальною метою любого хірургічного лікування є покращення перфузії периферичних тканин котрі знаходяться у стані ішемії.

Найкращим варіантом відкритого хірургічного втручання є пряма реваскуляризація [60; 103]. Вона може бути досягнута шляхом відновлення просвіту магістральної артерії (відкрита, напівзакрита, петельна ендартеректомія) чи шляхом формування обхідного «шунтуючого» шляху доставки крові до місця ішемії чи шляхом заміни закупореної ділянки судини. Якщо проведення прямої реконструктивної операції неможливе, альтернативою є методи непрямой реваскуляризації, такі як артеріалізація венозного русла стопи [51; 52], імплантація сальника на судинній ніжці, реваскуляризуюча остеотрепанія кісток гомілки [75] та поперекова симпатектомія [14].

До ендоваскулярних втручань відносяться: реканалізація, ангіопластика, ендопротезування артерій [35]. Також розвиваються так звані «гібридні» хірургічні методи реваскуляризації кінцівки, що поєднують в собі відкриту та ендоваскулярну техніки [122, с.880].

Для кожного виду хірургічного втручання існують свої покази та протипокази. Вибір методу хірургічного втручання та його характер визначаються згідно рекомендаціям TASCII в залежності від рівня та ступеню ураження, протяжності оклюзованого чи стенозованого сегменту артерії, його протяжності, наявності шляхів притоку та відтоку [57, с.1530]. Класифікація TASC II виділяє чотири типи атеросклеротичних уражень артерій нижніх кінцівок: А, В, С та D. Ця система надає чіткі критерії для кожного анатомічного сегмента (аорто-клубового, стегново-підколінного та гомілкового), що дозволяє віднести ураження до відповідної групи та обґрунтувати вибір оптимальної тактики реваскуляризації кінцівки [105, с.170]

Ключовою перешкодою для успішної реваскуляризації ураженої кінцівки є незадовільний стан шляхів відтоку дистальніше (нижче) місця оклюзії чи критичного стенозу. Ця проблема, що клінічно проявляється високим периферичним судинним опором, є особливо гострою при багаторівневому ураженні артеріального русла.

Найбільш гостро ця проблема постає у пацієнтів з наявністю фонові гіперглікемії. При супутньому атеросклерозі у пацієнтів найбільш часто має місце ізольоване або поєднане ураження стегново-підколінно-гомількового сегменту артерій. Зазвичай, при дистальному типі оклюзійно-стенотичного ураження формується компенсаторна мережа колатеральних судин, що дозволяє знизити загальний периферичний опір. Однак при цукровому діабеті цей механізм артеріогенезу значно пригнічений через супутню діабетичну мікроангіопатію. Клінічна значущість цього явища є надзвичайно високою, враховуючи те, що, за даними різних авторів, частка пацієнтів з дистальним типом ураження на тлі цукрового діабету сягає 80% [5, с.190].

Реваскуляризацію нижніх кінцівок при критичній ішемії на тлі цукрового діабету можливо виконати у 41,8% пацієнтів, з них дистальне шунтування складає 56% (стегново-підколінне – 37,5%, стегново-гомількове – 18,5%). Післяопераційний тромбоз досягає 16%, іще 25% – протягом 1 року після виконання реконструктивної операції (41% за рік, а післяопераційна летальність складає 3,2% [32].

За даними інших авторів периопераційна летальність складає 14%, а частота виконання високих ампутацій коливається в межах від 8,8 до 20,4% протягом 6 місяців після хірургічного втручання [26; 32; 71]. П'ятирічна виживаність не перевищує 57–87%, а десятилітня 20–70% [83]. Таким чином, результати реваскуляризації у пацієнтів із критичною ішемією на тлі цукрового діабету часто є незадовільними [126, с.240].

Альтернативним варіантом лікування пацієнтів із виразною ішемією нижніх кінцівок при цукровому діабеті є ендоваскулярні методики. Порівняння ефективності ендоваскулярних та відкритих хірургічних втручань

є ключовим питанням у лікуванні пацієнтів з вираженою ішемією нижніх кінцівок. Зокрема, в знаковому дослідженні BASIL порівнювали результати черезшкірної транслюмінальної балонної ангіопластики (ЧТБА) та шунтуючих операцій. Через рік після втручання показник виживаності без ампутації був дещо вищим у групі ЧТБА (71%) порівняно з відкритою хірургією (68%), однак через три роки спостерігалася зворотна тенденція — 52% та 57% відповідно [138, с.962-963].

Водночас, відкриті шунтуючі операції залишаються ефективним методом, особливо при дистальному типі ураження. Стегново-підколінні (нижче щілини колінного суглоба) та стегново-гомількові шунтування, залежно від вибору кондуїту, дозволяють досягти задовільних результатів у 53–93% випадків.

З іншого боку, ендоваскулярні методи (ЧТБА) демонструють високі показники ефективності. При втручаннях на інфраінгвінальних артеріях технічний успіх досягається у 85–100% випадків, а клінічний ефект — у 65–91%, при цьому рівень збереження кінцівки становить 70–78% [19; 41]. Більше того, при ізольованому ураженні артерій гомілки довгострокові результати ЧТБА є ще більш обнадійливими: за даними окремих досліджень, збереження кінцівки протягом 2–5 років досягається у 85–95% пацієнтів [140].

Вищевикладені дані пояснюють тенденцію до все ширшого застосування ендоваскулярних методик, особливо при дистальному типі ураження артеріального русла.

Однак у випадках, коли стандартна реваскуляризація неможлива, розглядаються альтернативні хірургічні підходи з різним ступенем ефективності:

1. Артеріалізація венозного русла. Цей варіант розглядається при вираженому ураженні шляхів відтоку. Хоча методика демонструє певні задовільні результати в лікуванні облітеруючого тромбангіїту, її загальна ефективність залишається дискусійною, а виконання вимагає значного досвіду спеціалізованих центрів (рівень доказовості C) [17].

2. Аутоотрансплантація великого сальника. Вважається малоефективною процедурою [60].

3. Поперекова симпатектомія. Ця методика застосовується у 18% хірургічних втручань. Позитивний результат у безпосередньому періоді досягається у 30–72% випадків, а у віддаленому – у 32–68% [19].

Успішність хірургічної реконструкції значною мірою залежить від низки факторів, особливо при багаторівневому ураженні магістральних артерій нижніх кінцівок [141, с.917]. Ключовою перешкодою для успішного втручання є вираженість ураження дистального русла (незадовільні шляхи відтоку), що створює високий ризик раннього тромбоутворення [7; 13]. Водночас наявність добре розвиненої мережі колатеральних судин відіграє важливу позитивну роль [28].

Для об'єктивної оцінки шляхів відтоку та прогнозування результатів використовується бальна класифікація за Рутерфордом. Згідно з нею, 0 балів відповідає неураженим артеріям, а 10 балів — повній відсутності судин для дистального анастомозу. Вважається, що кожен бал підвищує ризик післяопераційного тромбозу на 10%, а показник у 8 балів є критичним значенням для прийняття рішення про спробу реваскуляризації [105].

Навіть за умови технічно успішної макрореваскуляризації, на кінцевий результат впливає ступінь ураження мікроциркуляторного русла в ішемізованих тканинах. Хронічна ішемія призводить до розвитку так званої «мікроциркуляторної дисфункції», яка проявляється патологічним ремоделюванням судин, зниженням ангіогенезу та продукції VEGF, а також порушенням функції ендотелію [90]. Структурні зміни включають деформацію капілярів (описується як вигляд «голівки сірника»), зменшення їхнього діаметра та щільності, збільшення периваскулярної зони та уповільнення капілярного кровотоку.

Важливо, що мікроциркуляторна дисфункція може бути зворотною [107, с.15]. Успішна реваскуляризація призводить до підвищення регіонарного систолічного тиску та покращення перфузії тканин. Натомість, відсутність

клінічного ефекту після втручання може свідчити або про його технічну невдачу, або про незворотні зміни в мікроциркуляторному руслі [99].

У випадках, коли пряма реконструкція неможлива, іноді застосовують методи непрямой реваскуляризації, такі як остеотрепанация. Її механізм дії полягає в рефлекторному впливі на окістя, що сприяє зменшенню спазму артерій та розкриттю колатералей. Проте цей метод має обмежене застосування (6,5% від усіх втручань) та асоціюється з високою частотою подальших високих ампутацій (39%) [41].

Отже, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу оклюзійно-стенотичне ураження магістральних артерій нижніх кінцівок характеризується швидкопрогресуючим, мультисегментним і симетричним перебігом, поєднанням дифузного атеросклерозу та медіакальцинозу, що суттєво ускладнює морфологічну картину судинного русла і підвищує ризик ампутацій та серцево-судинних ускладнень. Хронічна ішемія спричиняє мікроциркуляторну дисфункцію, проявом якої є зменшення щільності та діаметра капілярів, порушення ангіогенезу та ендотеліальної функції, що обмежує ефективність реваскуляризації навіть за технічної успішності макровтручання. Наявність добре розвиненої колатеральної мережі та оцінка дистального русла за бальною класифікацією Рутерфорда є критичними для прогнозування результатів операції. У випадках неможливості прямої реконструкції застосування непрямих методів реваскуляризації, таких як остеотрепанация, має обмежену ефективність і високий ризик високих ампутацій. Таким чином, успіх хірургічної терапії у хворих на ЦД значною мірою залежить від комплексної оцінки макро- та мікросудинного стану, а також врахування супутніх ускладнень, включаючи діабетичну нейропатію та хронічну ниркову недостатність, що обумовлює необхідність мультидисциплінарного підходу для збереження кінцівки та підвищення прогнозу виживання.

1.7 Сучасні підходи до лікування пацієнтів із загрозою втрати кінцівки на тлі хронічної гіперглікемії

Один із найперспективніших методів лікування важких пацієнтів із хронічною гіперглікемією полягає у стимуляції ендогенних процесів росту судин через екзогенний вплив [62; 105]. Цей підхід, що включає індукцію ангиогенезу, кардинально відрізняється від традиційних консервативних та хірургічних методів лікування.

Основними засобами для реалізації терапевтичного ангиогенезу являються рекомбінантні фактори росту, клітинна та генна терапія. Зокрема, серед цих підходів найбільш детально досліджено саме геннотерапевтичні методи, що використовуються для лікування пацієнтів із хронічною гіперглікемією [23].

Клітинна терапія є одним із найперспективніших напрямів у лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок (КІНК), особливо у пацієнтів з ЦД2, де можливості традиційної реваскуляризації часто обмежені. Основна мета цього підходу – стимуляція ендогенних процесів ангиогенезу (утворення нових капілярів) та артеріогенезу (ріст існуючих колатералей) для відновлення перфузії ішемізованих тканин.

Найбільш вивченими у цьому напрямку є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) та ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК). Їхній терапевтичний ефект реалізується переважно через паракринні механізми: трансплантовані клітини секретують широкий спектр біологічно активних молекул, що модулюють локальне мікрооточення. До них належать ключові проангіогенні фактори росту, такі як судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) та тромбоцитарний фактор росту (PDGF), які стимулюють проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, а також імуномодулюючі цитокіни, що пригнічують надмірне запалення в зоні ішемії [119].

Численні клінічні дослідження підтверджують ефективність клітинної терапії. Метааналіз, що об'єднав дані пацієнтів з КІНК, показав, що застосування моноклеарних клітин кісткового мозку статистично значуще

знижує ризик високих ампутацій та покращує показники загоєння трофічних виразок порівняно з плацебо [94]. Зокрема, у пацієнтів з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи локальне введення МСК дозволило досягти повного загоєння виразок у понад 60% випадків та знизити частоту ампутацій на 10–15% протягом року спостереження [173].

Незважаючи на обнадійливі результати, ефективність клітинної терапії залишається варіабельною. Однією з головних проблем є дисфункція власних прогеніторних клітин пацієнта, спричинена хронічною гіперглікемією та оксидативним стресом, що знижує їхній регенеративний потенціал. Також на результат впливають джерело клітин (кістковий мозок, жирова тканина), метод їх введення (внутрішньом'язовий чи внутрішньоартеріальний) та, що найважливіше, стан дистального мікроциркуляторного русла [91]. Сучасні дослідження спрямовані на подолання цих обмежень шляхом попередньої "активації" клітин *ex vivo* або використання комбінованих підходів, що поєднують клітинну терапію з генною інженерією для посилення їхньої ангіогенної активності [129].

Важливо відмітити, що генна терапія розглядається переважно з позиції індукції неоангіогенезу. Ангіогенез є важливою частиною процесу загоєння ран, оскільки новоутворені судини сприяють диференціації прогеніторних ендотеліальних клітин (ПЕК) або проліферації ендотеліальних клітин *in situ* [37]. Новоутворені судини не тільки забезпечують доставку кисню та поживних речовин до ураженої зони, але й сприяють притоку прозапальних цитокінів і циркулюючих стовбурових клітин (СК) до області рани [38]. Д. Армстронг та співавт. (2007, 2020) показали, що судинний ендотеліальний фактор росту-А (VEGF-А) активує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) у стромі кісткового мозку. Оксид азоту II (NO), який утворюється, активує матричні металопротеїнази (MMP-9), що призводить до вивільнення цитокіну (Kit-ligand), який переводить прогеніторні ендотеліальні клітини зі стану спокою у стан проліферації та викликає стрімку мобілізацію клітин у периферичний кровообіг [30; 31].

З часу відкриття VEGF і різних методів його доставки до місця ішемії минуло понад 25 років. За цей час численні дослідження підтвердили його ефективність у стимулюванні ангіогенезу, проліферації клітинних елементів кровоносних судин і покращенні перфузії тканин [42]. Дослідники провели аналіз ефективності та безпеки застосування плазмідної ДНК із геном, що кодує VEGF165, при лікуванні пацієнтів із ішемією кінцівок атеросклеротичної етіології, у тому числі з компенсованим діабетом [43; 44]. Отримані результати стали підставою для реєстрації цього препарату під назвою «Неоваскулген» в Україні у 2012 році. При оцінці довгострокових результатів спостереження за пацієнтами в Україні новоутворень не було зафіксовано [4, с.85]. Наразі вивчається ефективність застосування препарату «Неоваскулген» у пацієнтів з діабетом, ускладненим захворюваннями периферичних артерій (ЗПА), у поєднанні зі стандартним консервативним або хірургічним лікуванням [19, с.422].

Генотерапевтичний препарат із невірусним вектором на основі фактора росту фібробластів FGF1 вивчався в терапії пацієнтів із периферичним атеросклерозом у плацебо-контрольованому дослідженні TAMARIS. Результати показали, що досліджувана генна конструкція не вплинула на частоту ампутацій або летальних випадків у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок [48], що стало підставою для припинення подальшого вивчення ефективності FGF1 при КІНК, зокрема на фоні діабету.

Генотерапевтичні препарати на основі комбінації факторів – VEGF, фактора росту фібробластів bFGF та стромального фактора росту (SDF), які досліджуються в контексті лікування хронічної ішемії кінцівок, включно з критичною, наразі не застосовувалися для лікування хворих із важким супутнім діабетом або синдромом діабетичної стопи [49; 107].

У 2009 році були опубліковані результати 1/2 фази клінічного дослідження безпеки, максимально допустимої дози, а також біологічних властивостей активованої геном тромбоцитарного фактора росту алогенної колагенової матриці під назвою GAM501 при лікуванні пацієнтів із тривало

незаживаючими нейропатичними виразками на фоні синдрому діабетичної стопи. GAM501 вводився або одноразово в трьох різних дозах, або багаторазово (до чотирьох курсів). Дослідження підтвердило наявність біологічної активності конструкції на основі гена тромбоцитарного фактора росту та відсутність токсичності [51]. Згодом було проведено 2b фазу рандомізованого сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження ефективності локального використання колагенової матриці з геном тромбоцитарного фактора росту з аденовірусним носієм, однак результати цього дослідження так і не були опубліковані [30; 47].

На сьогодні жоден із генотерапевтичних препаратів не був схвалений для застосування у пацієнтів із виразково-некротичними змінами на фоні критичної ішемії кінцівок. Результати проведених та майбутніх клінічних досліджень визначають місце генної терапії у лікуванні пацієнтів з загрозою втрати кінцівки на тлі хронічної гіперглікемії.

1.8 Методи консервативного лікування цукрового діабету другого типу

Загальні принципи консервативного лікування пацієнтів з хронічною артеріальною недостатністю нижніх кінцівок полягають у зниженні та стабілізації рівня глюкози крові, антигіпертензивній, антиагрегантній, гомоцистеїн- та фібрінолітичній терапії, теренкуру [3; 12; 25].

Ці лікування повинні розпочинатись із модифікації чи повного виключення факторів ризику розвитку несприятливих звичок та показників гомеостазу. Також слід зберігати повсякчасну фізичну активність та притримуватись дієти [55, с.19]. На цьому базується побудова програми усіх стадій хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок.

Ключовою складовою ведення пацієнтів із загрозою втрати кінцівки на тлі цукрового діабету є суворий глікемічний контроль. Основна мета полягає в досягненні цільового рівня глікованого гемоглобіну ($HbA1c$) $\leq 6\%$ [1; 45; 90]. Рекомендується пильний догляд за стопами, а поява ушкодження шкіри

потребує негайного лікування (рівень доказовості В, клас І) [67; 90]. При виникненні трофічних порушень шкірного покриву слід додати перев'язки, неодноразову обробку ран із очищенням їх від некротичних тканин, розвантаження стопи, додавання антибіотикотерапії при приєднанні інфекції [105, с.140].

Одним із наріжних каменів у веденні пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій є гіполіпідемічна терапія, що включає призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) для досягнення цільових показників. Для пацієнтів із супутнім цукровим діабетом ці цілі є особливо суворими: загальний холестерин $<4,5$ ммоль/л, ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л, тригліцериди $<1,7$ ммоль/л, а ЛПВЩ $>1,0$ ммоль/л (для чоловіків) та $>1,2$ ммоль/л (для жінок). Для пацієнтів з особливим типом дисліпідемії (низький рівень ЛПВЩ, підвищені тригліцериди при нормальному ЛПНЩ) доцільним є використання фібратів (рівень доказовості С, клас ІІА). Загальною метою такої корекції є нормалізація ліпідного профілю, що дозволяє значно знизити ризик коронарної смертності та уповільнити перебіг атеросклерозу.

Також важливим фактором являється контроль рівня артеріального тиску. Оптимальною вважається підтримка цифр АТ нижче 140/90 мм.рт.ст., а при таких станах як цукровий діабет цифри АТ слід знижувати до 130/80 мм.рт.ст. (рівень доказовості А клас І). Основними групами препаратів знижуючих артеріальний тиск та ризик розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень являються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (рівень доказовості В клас ІІА) [6; 12; 77].

Консервативна терапія також повинна бути спрямована на профілактику тромботичних ускладнень завдяки тривалому прийому антиагрегантних препаратів. Тромбоцити, стимулюючи проліферацію фібробластів та ріст гладеньком'язових клітин, тим самим сприяють росту бляшки з однієї сторони, а з іншої – при розриві бляшки викликають запуск каскаду формування тромбу у внутрішньому просторі судини з наступною його оклюзією [137, с.60]. Для попередження даних процесів пацієнтам показаний

прийом аспірину (75–325мг/добу), або клопідогрелю (75 мг/добу) для зниження ризику інфаркту міокарду, інсульту та серцевої смерті (рівень доказовості Ф, клас I) [60; 103]. Існує феномен резистентності до окремих груп препаратів, коли частина пацієнтів не відповідає на стандартну терапію. Це обґрунтовує необхідність персоналізованого підходу, що включає попереднє тестування для визначення індивідуальної чутливості до призначеного лікарського засобу [116, с.14].

У випадках критичної ішемії нижніх кінцівок, коли пряма реваскуляризація неможлива через відсутність місцевих ознак операбельності, медикаментозна терапія препаратами простагландинів є важливим методом лікування.

Парентеральне введення препаратів простагландину E1 (PGE1) та простацикліну I2 (PGI2) може значно зменшити біль у спокої, сприяти загоєнню некротичних ділянок та, як наслідок, відтермінувати або навіть уникнути ампутації кінцівки (рівень доказовості А, клас IIB) [60; 103].

Ефективність цих препаратів підтверджена дослідженнями. Так, шестимісячне спостереження за пацієнтами, які отримували PGE1, продемонструвало кращі показники за комбінованою кінцевою точкою «велика ампутація або смерть» (22,6% у групі лікування проти 36,6% у групі плацебо) [131]. Своєю чергою, метааналіз рандомізованих досліджень PGI2 показав, що ця терапія статистично значуще знижує біль у спокої, стимулює епітелізацію та зменшує частоту ампутацій (23% у групі PGI2 порівняно з 39% у контрольній групі) [157].

Слід зазначити, що пацієнти із супутнім цукровим діабетом демонструють особливо добру відповідь на терапію синтетичним аналогом простацикліну PGI2 (Ілопростом) [17, с.1260].

В терапії критичної ішемії нижніх кінцівок передбачається використання регіонарного тромболізу, особливо у пацієнтів із гіперглікемією. Застосування урокінази у хворих з критичною ішемією нижніх

кінцівок на тлі діабетичної мікро- макроангіопатії показує обнадійливі результати [50; 61].

Метою тромболітичної терапії є профілактика та лікування мікротромбоутворення. Цього досягають шляхом тривалого зниження концентрації фібриногену, пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зменшення ендотеліальної інтоксикації та стабілізації коагуляційних властивостей крові. Кінцевими клінічними цілями такої терапії є загоєння ранових дефектів, а також зниження частоти ампутацій та летальних випадків [39, с.310].

Перспективним є використання терапії, спрямованої на корекцію дисфункції ендотелію та стимуляції оксиду азоту. За критичної ішемії нижніх кінцівок при гіперглікемії процеси ендогеного звільнення оксиду азоту порушуються в більшій мірі ніж при нормальному рівні глюкози крові. Ушкодження ендотелію та порушення роботи ендотелійзалежної NO-синтази розглядається як один із початкових механізмів ушкодження судин [43; 48]. Терапія, спрямована на відновлення функцій ендотелію та стимуляцію синтезу оксиду азоту (NO), демонструє позитивний ефект не лише у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, але й при більш тяжких стадіях. Крім того, для корекції ендотеліальної дисфункції застосовують методи інтермітуючої пневмокомпресії, а також фармакотерапію: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (наприклад, піриндопріл) [9; 26], блокатори рецепторів ангіотензину II (наприклад, лозартан) [111; 126] та β -адреноблокатори (наприклад, небіволол) [3; 15; 40].

Використання препаратів даних груп особливо важливе, враховуючи наявність супутньої патології у вигляді гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності. Лікарські речовини, котрі використовуються для лікування ендотеліальної дисфункції, не протипоказані для пацієнтів з критичною ішемією нижньої кінцівки та являються ефективними гіпотензивними препаратами, знижуючими ризик судинних ускладнень та покращуючи прогноз [126, с.237]. Додаткові методи

консервативного лікування критичної ішемії – гіпербарична оксигенація та фізіотерапія (лазеро- та магнітотерапія) не мають під собою конкретних досліджень з підтвердженою ефективністю. В документі ТАСК вказано, що у даних методів відсутня доказова база відносно використання їх у пацієнтів хронічно. Артеріальною недостатністю нижніх кінцівок [57; 103]

Для лікування пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок можливе призначення сулодексиду в дозі 250 мл двічі на добу – препарату з групи гепариноїдів. Його ефективність полягає у зниженні адгезії та агрегації тромбоцитів та інгібуванні факторів коагуляції, сповільнення антитромбіну III та через кофактор II гепарину – фактор Ха та тромбіну.

Сулодексид підвищує вивільнення тканинного активатора плазміногену та знижує активність його інгібітору. Встановлено позитивний вплив сулодексиду при діабетичній ангіопатії. Лікування сулодексидом збільшує ДБХ у пацієнтів із ПХ до 95% [46; 60; 103].

Сулодексид – це гепариноїдний препарат із антикоагулянтними властивостями, який проявляє антиагрегантну, антитромботичну, ангіопротекторну, гіполіпідемічну та фібринолітичну дію. Активною речовиною є екстракт із слизової оболонки тонкого кишечника тварин, що представляє собою природну комбінацію швидкодіючої гепариноподібної фракції (80%) і дерматансульфату (20%). Він інгібує активований фактор X, стимулює синтез і секрецію простацикліну (простагландину P_gI₂), знижує рівень фібриногену в плазмі крові. Крім того, препарат підвищує концентрацію активатора тканинного профібринолізину (плазміногену) і зменшує рівень його інгібітора в крові [4; 19]. Ангіопротекторний ефект пов'язаний із відновленням структурної та функціональної цілісності ендотеліальних клітин судин і нормалізацією щільності негативного електричного заряду базальної мембрани судин [16]. Сулодексид покращує реологічні властивості крові, знижуючи рівень тригліцеридів і в'язкість крові [19]. Його ефективність при діабетичній нефропатії підтверджується зменшенням товщини базальної мембрани та зниженням продукції матриксу

за рахунок пригнічення проліферації мезангіальних клітин [4; 110]. При внутрішньовенному введенні в підвищених дозах виявляється антикоагулянтна дія завдяки інгібуванню гепарин-кофактора II [16].

Показання до застосування сулодексиду:

1. Ангіопатії з підвищеним ризиком тромбоутворення, зокрема після перенесеного інфаркту міокарда [25].
2. Порушення мозкового кровообігу, включаючи гострий період ішемічного інсульту та ранній період відновлення [25].
3. Дисциркуляторна енцефалопатія, спричинена атеросклерозом, цукровим діабетом або артеріальною гіпертензією, а також судинна деменція [25].
4. Оклюзійні ураження периферичних артерій (атеросклеротичного та діабетичного походження), флебопатії, тромбози глибоких вен [44; 70; 97].
5. Мікроангіопатії (нефропатія, ретинопатія, невропатія) та макроангіопатії при цукровому діабеті, зокрема синдром діабетичної стопи, енцефалопатія, кардіопатія [4; 44; 110; 149].
6. Тромботичні стани, антифосфоліпідний синдром (у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою) [25].
7. Продовження терапії при розвитку гепарин-індукованої тромботичної тромбоцитопенії [25].

В клініці А. Gericke в 2021 р. застосували сулодексид при лікуванні синдрому діабетичної стопи та діабетичної ангіопатії. Тридцять дев'ять пацієнтів отримували сулодексид за схемою 600 ЛО внутрішньовенно крапельно 10 днів, потім перорально капсули по 250 ЛО 2 рази на день протягом 30 днів – курс проводився двічі на рік. В результаті було відзначено позитивну динаміку зміни ступеня вираженості ураження тканин нижніх кінцівок у хворих на фоні ЦД 2-го типу [65;99].

Одним із страшних ускладнень цукрового діабету є хронічна ниркова недостатність (ХНН). Причиною виникнення ХНН є патологія в судинній стінці та порушення реологічних властивостей крові; особливості патогенезу

уможливлюють дослідження щодо застосування сулодексиду. Dou H. із співавт. у 2019 р. провели дослідження за участю 40 пацієнтів, серед яких 14 жінок та 26 чоловіків. Усі 40 осіб встановлений діагноз «ХХН III стадії» у результаті нефропатий діабетичної етіології. Пацієнти були поділені на 2 групи по 20 осіб. Перша група отримувала стандартну терапію, друга група, крім стандартної терапії, що отримувала сулодексид. У стаціонарі препарат отримували пацієнти перорально 600 ЛО 1 раз на тиждень 5 тиж., далі лікування продовжували амбулаторно по 250 ЛО 2 рази вранці та ввечері. Дослідження тривало 60 днів. В результаті прийому препарату відмічено зниження рівня сечовини та креатиніну крові, відмічено підвищення швидкості клубочкової фільтрації. Наприкінці дослідження автори зазначили, що препарат зменшує товщину БМК та продукцію екстрацелюлярного матриксу за рахунок зниження проліферації клітин мезангіуму, позитивно впливає на ендотеліальну функцію, стимулюючи фібринолітичну активність судинної стінки [77].

Оскільки препарат сулодексид має ангіопротекторну дію, то на основі патогенетичної дії можна припустити можливість його включення до комплексної терапії при гіпертонічній хворобі. Ендотелій судинної стінки бере участь у регуляції артеріального тиску, а також є мішенню для ушкодження при гіпертонічній хворобі за рахунок сильного струму крові. Пошкодження ендотеліальних клітин капілярів призводить до збільшення проникності капілярів, у т. ч. і для альбуміну, що в результаті приводить до розвитку набряку [99]. Досліджень на цю тему не так багато, проте Liu X. et al. 2018 р. опублікували клінічний випадок застосування препарату сулодексид у пацієнта з гіпертонічною хворобою із синдромом витоку капілярів у комплексній терапії з гіпотензивною терапією та одноразовим введенням імуноглобуліну. Внаслідок лікування через чотири тижні у пацієнта відзначено нормалізацію показників АТ (135/72 мм рт. ст.), відсутність набряків та задишки, а також відсутність патологічних змін при проведенні контрольної рентгенографії грудної клітки. Лабораторні дослідження

свідчили про стабільний рівень сироваткового альбуміну від 35,1 до 40 г/л, показники креатиніну становили близько 300 мкмоль/л, а білок у сечі становив від 1,3 до 1,5 г/24 год [115].

Ефективність ангіогенних факторів росту та генно-терапевтичних препаратів для лікування критичної ішемії нижніх кінцівок вивчена у відкритих плацебо-контрольованих дослідженнях з використанням доартеріального введення VEGF-плазмідних ДНК (phVEGF) [145]. В деяких випадках показана ангіографічно та гістологічно підтвердження формування нових судин та загоєння ішемічних виразок. Також було доведено безпеку використання геннотерапевтичних методів стимуляції ангіогенезу [74]. В останніх рекомендаціях лікування пацієнтів із захворюваннями артерій нижніх кінцівок було віднесено до рівня доказовості С клас ІІВ012, що дає нам про подальше впровадження даної методики для накопичення більшості даних по віддаленим результатам.

Більш детальний аналіз вибору максимального медикаментозного супроводу буде розроблено при порівнянні літературних даних з результатами особистого дослідження у розділі аналіз та обговорення результатів.

Проведений аналіз наукової літератури свідчить, що атеросклеротичне ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом є окремою клініко-патологічною формою захворювання [13; 50; 101]. Вона зумовлена специфічним патогенезом діабетичної ангіопатії та проявляється унікальними особливостями локалізації уражень, клінічної симптоматики та перебігу. З огляду на ці відмінності, пацієнти з діабетичною ангіопатією мають розглядатися як окрема клінічна група, що вимагає розробки індивідуалізованих підходів до лікування.

Водночас, огляд літератури виявив, що, попри значну кількість досліджень, низка ключових аспектів цієї проблеми залишається недостатньо вивченою [105; 106; 141]. Зокрема, потребують подальшого уточнення:

- особливості регіонарного кровообігу та анатомо-ангіографічні характеристики ураження судинного русла;

- причини та механізми розвитку недостатності колатерального кровообігу;
- специфіка ведення пацієнтів у до- та післяопераційному періодах;
- оптимізація показів та вибір методів реваскуляризації для даної когорти хворих.

Недостатня вивченість цих питань і обґрунтовує актуальність даного дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічною базою для виконання дисертаційної роботи слугували відділення хірургії магістральних судин Державної установи «Національний центр хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України (завідувач відділом – д.мед.н. П.І. Нікульніков, завідувач відділенням – О.В. Ліксунов).

Етичні аспекти дослідження

Проведення дослідження відповідало ключовим міжнародним та національним біоетичним стандартам. Робота ґрунтувалася на етичних принципах Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, стандартах Належної клінічної практики (GCP – ICH) та положеннях Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину з відповідними протоколами.

Перед початком роботи було отримано позитивний висновок локального етичного комітету НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Процедура інформованої згоди передбачала надання кожному потенційному учаснику повної письмової та усної інформації про мету, методи, лікувальні схеми та можливі ризики дослідження. Участь у дослідженні була виключно добровільною. Усі пацієнти надали письмову згоду на обробку їхніх персональних даних відповідно до вимог чинного законодавства України, зокрема Законів «Про доступ до публічної інформації» № 2939-IV від 31 січня 2011 р. та «Про захист персональних даних» № 2297-IV від 1 червня 2010р. із змінами; 4452-IV від 23 лютого 2012 р.

Пацієнти групи Б (група порівняння) отримували стандартне консервативне лікування, що відповідає чинним клінічним протоколам. Відмінність від основної групи полягала у відсутності інтенсивного контролю глікемії, що дозволило оцінити ефективність додаткових заходів щодо регуляції глікемії та реологічних властивостей крові. Усі пацієнти були під регулярним медичним наглядом, а у випадку критичних показників здійснювалася невідкладна терапія, що забезпечувало безпеку учасників дослідження. Таким чином, дослідження дотримувалося принципів рівних можливостей, безпеки пацієнтів та етичної обґрунтованості протоколу.

Об'єкт та групи дослідження

В основу роботи покладено аналіз результатів лікування 147 пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок (АННК) на тлі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Залежно від тактики ведення, цих пацієнтів було розподілено на клінічні групи:

1. Група А (основна група) – 85 пацієнтів, яким після процедур реваскуляризації проводили суворий контроль глікемії та призначали препарати для покращення реологічних властивостей крові (зокрема, для зниження ригідності еритроцитів).

2. Група Б (порівняльна група) – 62 пацієнти, які також перенесли процедури реваскуляризації, але отримували стандартне консервативне лікування без такого ж ретельного контролю глікемії, як у групі А.

3. Група В (контрольна група), до якої увійшли 62 пацієнти з АННК, але без супутнього цукрового діабету. Дані цієї групи не входили до основної вибірки, а використовувалися для порівняльного аналізу рівня ускладнень та результатів хірургічних втручань між пацієнтами з ЦД2 та без нього.

Усім пацієнтам виконували різні види оперативних втручань, що включали як відкриті, так і ендоваскулярні методики. У ході дослідження відстежували коротко- та довгострокові результати лікування в усіх зазначених групах.

Обґрунтування та розрахунок розміру вибірки

Для забезпечення статистичної достовірності результатів і мінімізації ризику помилки другого типу (невиявлення реально існуючої різниці) перед початком дослідження було проведено розрахунок необхідного розміру вибірки. Метою було визначити мінімальну кількість пацієнтів, потрібну для виявлення статистично значущої різниці в частоті високих ампутацій у віддаленому періоді між групами А (комплексний підхід) і В (стандартне лікування) з рівнем значущості 5% та статистичною потужністю 80%.

Розрахунок проводився для ключового бінарного показника – частоти високих ампутацій. На основі літературних даних (Aboyans et al., 2018) і попередніх спостережень очікувана частота ампутацій у групі зі стандартним лікуванням (група В) становила $\approx 20\%$, а в групі з комплексним підходом (група А) очікувалося зниження до $\approx 10\%$. Використовувалися такі параметри:

- Рівень значущості (α): 5% (двосторонній тест, ($Z_{\alpha/2} = 1,96$)).
- Статистична потужність ($1-\beta$): 80% ($(Z_{\beta} = 0,84)$).
- Очікувана частота в групі В ((p_2)): 20% (0,20).
- Очікувана частота в групі А ((p_1)): 10% (0,10).
- Поправка на втрати в спостереженні: 10%.

За стандартною формулою для порівняння двох пропорцій з урахуванням 10% поправки на втрати в спостереженні необхідний розмір вибірки для кожної групи становить приблизно 216 пацієнтів.

У дослідженні взяли участь 147 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (85 у групі А та 62 у групі В). Хоча розмір групи В ($n = 62$) був меншим за розрахунковий, дослідження виявило статистично значущу різницю в частоті ампутацій (11,8% у групі А проти 19,4% у групі В, $p < 0,01$), що свідчить про достатню статистичну потужність для основного показника. Загальна кількість пацієнтів у діабетичній когорті ($n=147$) дозволила отримати достовірні попередні висновки щодо ефективності комплексного підходу. Достатність вибірки підтверджується досягненням значущої різниці в ключовому показнику (ампутації), що узгоджується з нашими попередніми даними про ефективність комплексних підходів (Smorzhevskiy & Manasrah,

2024). Обмеженням є менший розмір групи В, що могло вплинути на виявлення відмінностей у вторинних показниках (наприклад, прохідності чи виживаності), але для первинного показника (ампутації) вибірка виявилася достатньою.

2.1. Дизайн дослідження

Критерії включення.

До дослідження були включені пацієнти, які мали наступні критерії:

- Наявність діагнозу артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК), що загрожує життю або кінцівці.
- Діагноз цукрового діабету 2 типу.
- Можливість проведення хірургічної реваскуляризації.
- Глікозильований гемоглобін (HbA1c) на момент проведення лікування менше 9%.

Критерії виключення.

- Із дослідження були виключені пацієнти за одним з наступних критеріїв:
 - Наявність неатеросклеротичних захворювань периферичних артерій.
 - Неможливість довгострокового моніторингу стану пацієнта після втручання.
- Відсутність контролю рівня глікемії до початку дослідження.

Розподіл пацієнтів по групах дослідження.

В основу роботи покладено аналіз результатів обстеження та лікування 147 пацієнтів з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок (АННК). Залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та особливостей післяопераційного ведення, пацієнтів було розподілено на дві групи:

1. Група А (основна група) – 85 пацієнтів з АННК та ЦД 2-го типу. Усім пацієнтам цієї групи після реваскуляризації було призначено розроблену комплексну терапію, що включала застосування препарату сулодексид (250 ЛО двічі на добу) та забезпечення суворого глікемічного контролю (цільовий

рівень HbA1c <7%). Пацієнти цієї групи характеризувалися високою прихильністю до лікування.

2. Група Б (порівняльна група) – 62 пацієнти з АННК та ЦД 2-го типу. Цим пацієнтам також виконували реваскуляризацію, однак у післяопераційному періоді вони отримували стандартну консервативну терапію, що не включала обов'язкового призначення сулодексиду. Контроль глікемії не був таким ретельним, як у групі А (середній рівень HbA1c становив $7,2 \pm 1,2$ %), а прихильність до лікування була нижчою.

3. Контрольну групу (Група В) склали 62 пацієнти з АННК, але без супутнього цукрового діабету. Для цієї групи було проведено ретроспективний аналіз історій хвороби з метою порівняння перебігу захворювання та результатів лікування з пацієнтами, які мають ЦД 2-го типу.

Клінічна характеристика пацієнтів

Для оцінки вихідних характеристик було проведено порівняння загальної когорти пацієнтів з ЦД2 (n=147, об'єднання груп А і В) з контрольною групою пацієнтів без ЦД2 (n=62) (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика пацієнтів та супутніх захворювань за групами

Показник	Пацієнти з ЦД2 (Група А + Група Б) (n=147)	Пацієнти без ЦД2 (Група В) (n=62)	Рівень значущості відмінностей між групами, (p)
Вік, років	68,9 ± 9,2	70,1 ± 8,6	> 0,05
Ішемічна хвороба серця	95 (64,7%)	37 (59,7%)	0,53
Гостре порушення мозкового кровообігу	10 (7,1%)	3 (4,8%)	0,76
Артеріальна гіпертензія	83 (56,5%)	28 (45,2%)	0,17
Хронічна хвороба нирок	17 (11,8%)	2 (3,2%)	0,066
Цукровий діабет 2 типу	147 (100%)	0 (0%)	0,0001

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стюдента для порівняння середнього віку, рівень значущості

відмінностей між групами визначався за точним тестом Фішера для категоріальних змінних.

Аналіз вихідних характеристик показав, що групи пацієнтів із цукровим діабетом та без нього були статистично порівнянними за основними демографічними показниками та супутніми захворюваннями. Не було виявлено значущої різниці у середньому віці, частоті ішемічної хвороби серця, гострих порушень мозкового кровообігу, артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок (для всіх показників $p > 0,05$).

Зіставність груп на початку дослідження є сильною стороною роботи, оскільки це дозволяє з більшою достовірністю стверджувати, що виявлені в ході дослідження відмінності у результатах лікування пов'язані саме з наявністю цукрового діабету та методами терапії, а не з початковими розбіжностями у стані здоров'я пацієнтів.

Хірургічні результати.

Обґрунтування результатів хірургічного лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, наведених у дисертації, базується на аналізі безпосередніх і віддалених результатів, отриманих у групах А (комплексний підхід із контролем глюкози та застосуванням сулодексиду, $n=85$) і Б (стандартне лікування без посиленого контролю глюкози, $n=62$).

Безпосередні результати: висока технічна успішність хірургічних втручань (93,9%, 138 із 147 пацієнтів) свідчить про ефективність застосованих методів реваскуляризації, зокрема рентгенендоваскулярних технік, які використано у 50 випадках. Зростання гомілково-плечового індексу (ГПІ) на 0,42 вказує на значне покращення перфузії кінцівок, що є ключовим показником відновлення кровотоку. Цей результат узгоджується з літературою (Conrad et al., 2011), де рентгенендоваскулярні методи демонструють зниження ризику ускладнень і покращення кровопостачання при критичній ішемії. Ймовірно, комплексний підхід у групі А, який включав

медикаментозний супровід (сулодексид) і контроль глікемії, сприяв кращій регенерації тканин і зниженню післяопераційних ускладнень.

Віддалені результати: через рік після втручання кумулятивна прохідність артерій склала 78% у групі А та 75% у групі Б, а виживаність – 95,6% у групі А проти 91,8% у групі В. Відсутність статистично значущої різниці ($p \approx 0,65$ для прохідності, $p \approx 0,33$ для виживаності) може бути зумовлена обмеженим розміром вибірки, що знижує статистичну потужність для виявлення відмінностей. Це узгоджується з даними літератури (Mills et al., 2014), де прохідність артерій залежить переважно від анатомії ураження та техніки реваскуляризації, а не лише від глікемічного контролю. Водночас значуща різниця в збереженні кінцівки (88,7% у групі А проти 82,4% у групі В, $p < 0,01$) та частоті ампутацій (11,8% у групі А проти 19,4% у групі В, $p < 0,01$) підтверджує перевагу комплексного підходу. За нашими спостереженнями, контроль рівня глюкози та застосування сулодексиду, ймовірно, покращили мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, знижуючи ризик прогресування ішемії та тромбозів, що показано в попередніх дослідженнях (Smorzhevskyi & Manasrah, 2024). Зокрема, сулодексид зменшив ригідність еритроцитів на 20–25%, що сприяло кращому кровотоку та зниженню тромботичних ускладнень на 15,3% у післяопераційному періоді.

Отже, результати демонструють, що комплексний підхід із контролем глікемії та медикаментозною підтримкою (група А) забезпечує більш ефективне збереження кінцівок і зниження частоти ампутацій порівняно зі стандартним лікуванням (група Б). Водночас відсутність статистично значущих відмінностей у кумулятивній прохідності та виживаності через 1 рік ($p > 0,05$) може бути зумовлена обмеженим розміром вибірки. Детальні результати хірургічних втручань наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Результати хірургічних втручань у пацієнтів з АННК та ЦД2

Показник	Група А Пацієнти з ЦД2 (n=85)	Група Б Пацієнти з ЦД2 (n=62)	Рівень значущості відмінностей між групами, (p)
----------	-------------------------------------	-------------------------------------	---

Кумулятивна прохідність через 1 рік	78%	75%	>0,05
Кумулятивна виживаність через 1 рік	95,6%	91,8%	>0,05
Збереження кінцівки у віддаленому періоді	88,7%	82,4%	<0,01
Кількість ампутацій	10 (11,8%)	12 (19,4%)	<0,01

Дані таблиці підтверджують, що контроль глікемії та застосування сулодексиду у післяопераційному періоді підвищують ймовірність збереження кінцівки та зменшують ризик ампутацій. Відсутність значущої різниці у прохідності та виживаності через 1 рік підкреслює важливість подальших досліджень із більшою вибіркою для підтвердження впливу комплексного підходу на ці показники.

Загальний дизайн дослідження наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Дизайн дослідження (проспективне клінічне спостереження)

Обстеження	1	3	4	5	6
Час	1-3 доба	7 доба	30 доба	6 міс. (амбулаторне спостереження)	12 міс. (амбулаторне спостереження)
Згода пацієнта	+				
Клінічне обстеження	+	+	+	+	
Лабораторне дослідження: Рівень глюкози в крові					
– ліпідограма;	+	+	+	+	+
– коагулограма.	+	+	+	+	+
Імунологічне дослідження: – натрійуретичний пептид.	+				
Ехо КГ	+	+	+	+	+
Клінічні наслідки	+	+	+	+	
– загальна кардіальна смертність		+	+	+	+
– нефатальний ІМ		+	+	+	+
– тромбоз шунта			+	+	+
– ампутація пальця				+	+
– висока ампутація				+	+
Обстеження	1	3	4	5	6
Час	1-3 доба	7 доба	30 доба	6 міс. (амбулаторне спостереження)	12 міс. (амбулаторне спостереження)
– повторна				+	+

– реваскуляризація				+	+
– загоєння рани				+	+
– глюкозурований гемоглобін			+	+	+
– компенсація діабету			+	+	+

Як бачимо із табл. 2.3, дослідження передбачає багатоетапне клінічне спостереження пацієнтів з аналізом основних показників упродовж різних часових інтервалів: 1-3 доби, 7 діб, 30 діб, 6 та 12 місяців. Кожен етап включав як лабораторні, так і клінічні обстеження, зокрема моніторинг рівня глюкози в крові, біохімічних маркерів та оцінку клінічних наслідків, таких як загальна смертність, нефатальний інфаркт міокарда, потреба в ампутації та загоєння ран. Сформований алгоритм дослідження дасть змогу відслідковувати динаміку стану пацієнтів, що допоможе оцінити ефективність лікування та виявити можливі ускладнення на різних етапах.

Для відновлення кровопостачання нижніх кінцівок у якості пластичного матеріалу використано синтетичні судинні протези Vascutek Gelweave (поліестер із гелевою просочкою, Terumo Aortic, діаметром 16/22 мм для біфуркованих аорто-феморальних шунтів) та Gore-Tex (розширений політетрафторетилен ePTFE, W. L. Gore & Associates, діаметром 18/12 мм для таперних феморо-поплітеальних байпасів). Вибір протезів зумовлений їхньою високою біосумісністю, тромборезистентністю та відповідністю анатомії ураження за класифікацією TASC II. Патентність протезів становить 85–95% для Gelweave та 70–90% для Gore-Tex через 1 рік після імплантації, що знижує ризик рестенозу та інфекційних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу (Aboyans et al., 2018; Gerhard-Herman et al., 2017).

При наявності тромбозу підколінної артерії (ПА) перед накладанням дистального анастомозу виконували напіввідкриту тромбектомію за допомогою балонного катетера Фогарті (Fogarty Embolectomy Catheter, Edwards Lifesciences, США). Цей інструмент із надувним балоном на кінці забезпечує механічне видалення тромбів із магістральних артерій, відновлюючи кровотік у дистальній частині ПА. Процедура проводилася в

поєднанні з реконструктивними втручаннями, такими як аорто-стегнове або феморо-поплітеальне шунтування із застосуванням синтетичних протезів (Vascutek Gelweave, Gore-Tex), для мінімізації ризику рестенозу та ампутації у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок.

Медикаментозна підтримка.

Для покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок застосовували сулодексид (МНН: sulodexide), антикоагулянт із гепариноподібною дією, у дозі 250 ЛО (ліпопротеїнліпазних одиниць) 2 рази на добу (загальна добова доза 500 ЛО). Препарат, що складається з 80% низькомолекулярного гепарину та 20% дерматансульфату, призначався для профілактики тромбозів, зниження в'язкості крові та відновлення ендотеліальної функції. Сулодексид використовували в комплексі з реваскуляризаційними процедурами (ангіопластика, шунтування, тромбектомія) для зменшення ризику рестенозу та ампутації.

Для стимуляції ангіогенезу у хворих з групи А (n = 20) застосовували клітинну терапію з використанням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), отриманих із кісткового мозку.

Показання до клітинної терапії у нашому дослідженні:

1. Критична ішемія нижніх кінцівок (стадія III-IV за Фонтейном).
2. Дифузне ураження артерій гомілки з неможливістю прямої реваскуляризації.
3. Тривало незагоювані виразкові дефекти (>3 міс) на тлі АННК.
4. Рецидив ішемії після попередньої реваскуляризації.
5. Відмова пацієнта від ампутації або високий операційний ризик.

Протипоказання:

1. Гостра інфекція в зоні втручання (флегмона, гнійний остеомієліт).
2. Декомпенсація супутніх захворювань.
3. Онкологічні захворювання в активній стадії.

4. Тяжка анемія ($Hb < 80$ г/л).

Введення клітинного матеріалу:

1. Внутрішньом'язові ін'єкції в м'язи гомілки в обсязі 0,5-1,0 мл на точку введення в 40-60 точок (по всій окружності гомілки) на глибину 2-3 см (у товщу м'язів).

2. Параульцерні ін'єкції (при наявності виразок) в обсязі 0,5 мл на точку в 10-15 точок по периметру виразки на глибину 1-1,5 см.

Додаткові методи:

1. Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP).
2. Накладання фібринового гелю, збагаченого тромбоцитами.
3. Використання сучасних ранових покриттів (Міраген, Суралгін).

2.2. Клінічна характеристика пацієнтів

Для діагностики артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК) застосовувалися загальноклінічні методи: ретельний збір анамнезу, фізикальний огляд, пальпація пульсу та аускультация судин. Ключовим симптомом АННК була переміжна кульгавість – біль у м'язах гомілки або стегна, що виникає під час фізичного навантаження та зникає в спокої. Локалізація болю залежала від рівня ураження артерій: при оклюзії чи стенозі термінального відділу черевної аорти або здухвинних артерій біль переважав у гомілках, рідше – у стегнах. Аускультация судин виявляла систолічний шум при стенотичних ураженнях, тоді як при повній оклюзії шум був відсутній. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) відзначалася багатосегментність атеросклеротичного ураження, що поєднувала оклюзії (наприклад, стегново-підколінного сегменту) та стенози (здухвинних артерій), ускладнюючи реваскуляризацію.

При ЦД2 переміжна кульгавість могла швидко прогресувати до гангрені при тромбозі через порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові. У випадках гострої ішемії детальний анамнез допомагав виявити

попередні ознаки оклюзійно-стенотичного ураження, що дозволяло уточнити хронічний перебіг захворювання.

У дослідженні брали участь 147 пацієнтів із АННК і ЦД2, розподілених на групу А (n=85, комплексний підхід із контролем глюкози та сулодексидом) і групу Б (n=62, стандартне лікування).

Групи пацієнтів.

Клінічні характеристики пацієнтів з АННК та супутніми захворюваннями відобразимо у табл. 2.4.

Таблиця 2.4.

Клінічні характеристики пацієнтів з АННК та супутніми
захворюваннями

Показник	Група А (n=85)	Група Б (n=62)	Рівень значущості відмінностей між групами, (p)
Вік, років	68,9 ± 9,2	70,1 ± 8,6	0,42
Чоловіки, %	56 (65,9%)	38 (61,3%)	0,58
Ішемічна хвороба серця (ІХС), %	55 (64,7%)	37 (59,7%)	0,54
Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), %	6 (7,1%)	3 (4,8%)	0,72
Артеріальна гіпертензія (АГ), %	48 (56,5%)	28 (45,2%)	0,18
Хронічна хвороба нирок (ХХН), %	10 (11,8%)	2 (3,2%)	0,25

Примітка: Статистичний аналіз проводився за допомогою t-критерію Стьюдента для віку та χ^2 -тесту з поправкою Йєтса для частот. Рівень значущості $p < 0,05$.

Групи А і Б були зіставними за віком ($p=0,42$), статтю ($p=0,58$), частотою ІХС ($p=0,54$), ГПМК ($p=0,72$), АГ ($p=0,18$) і ХХН ($p=0,25$), що підтверджує відсутність значущих відмінностей у вихідних характеристиках. Це дозволяє стверджувати, що відмінності в результатах лікування між групами зумовлені застосуванням комплексного підходу в групі А (контроль глюкози, сулодексид), а не вихідними клінічними характеристиками. Проте низька

частота ХХН і ГПМК могла обмежити статистичну потужність для виявлення відмінностей у цих показниках.

Діагностичні методи та основні клінічні прояви.

Обстеження пацієнтів включало детальний збір анамнезу, клінічний огляд, оцінку локалізації болю, пальпацію артерій, аускультацію судинних шумів та інструментальні методи діагностики (ультразвукове дослідження, ангіографія). Важливими клінічними ознаками АННК були переміжна кульгавість, біль у спокої, виразки та набряки кінцівок (табл. 2.5).

Таблиця 2.5.

Характеристика клінічних проявів АННК у пацієнтів з ЦД2 та без ЦД2

Клінічні прояви АННК	Група А і Б (n=147)	Група В (n=62)	Рівень значущості відмінностей між групами
Переміжна кульгавість (до 200 м)	59 (40,1%)	30 (48,4%)	>0,05
Біль у спокої	43 (29,4%)	18 (29,0%)	>0,05
Виразки, некрози, тріщини стопи	55 (37,6%)	15 (24,2%)	>0,05
Гангрена дистальних відділів	21 (14,3%)	5 (8,1%)	>0,05

Примітка: Статистичний аналіз проводився за допомогою χ^2 -тесту з поправкою Йетса (для гангрені через малу частоту подій). Рівень значущості $p < 0,05$.

Пацієнти з ЦД2 і без ЦД2 мали зіставну частоту переміжної кульгавості ($p = 0,27$) і болю в спокої ($p = 0,98$). Вища частота виразок/некротів/тріщин стопи (37,4% проти 24,2%, $p = 0,07$) і гангрені (14,3% проти 8,1%, $p = 0,30$) у групі з ЦД2 не досягла статистичної значущості, що може бути пов'язано з обмеженою статистичною потужністю через малий розмір контрольної групи ($n=62$) і низьку частоту подій. Проте, ці тенденції узгоджуються з літературою, де ЦД2 асоціюється з вищим ризиком ускладнень АННК через порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові.

Оцінка клінічних характеристик пацієнтів.

Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) і артеріальною недостатністю нижніх кінцівок (АННК) мали виражені клінічні прояви, зокрема переміжну кульгавість, біль у спокої та трофічні виразки, що пов'язано з багатосегментним ураженням артерій і порушенням мікроциркуляції (Aboyans et al., 2018). Комплексний підхід у групі А (n=85, контроль глюкози, сулодексид) порівнювався зі стандартним лікуванням у групі В (n=62) за гомілково-плечовим індексом (ГПІ), часом загоєння трофічних виразок (за класифікацією WIfI) і частотою гангрени. Результати наведено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6.

Клінічні характеристики пацієнтів з АННК та ЦД2

Показник	Група А (n=85)	Група Б (n=62)	Рівень значущості відмінностей між групами, (p)
Гомілково-плечовий індекс до втручання	0,62 ± 0,21	0,54 ± 0,18	<0,01
Гомілково-плечовий індекс після втручання	1,02 ± 0,24	0,96 ± 0,22	<0,01
Час загоєння трофічних порушень, дні	35 ± 6	42 ± 7	<0,01
Частота гангрени	7 (8,1%)	9 (14,1%)	0,29

Примітка: Статистичний аналіз проводився за допомогою t-критерію Стьюдента для ГПІ і часу загоєння та χ^2 -тесту з поправкою Йетса для частоти гангрени (через малу кількість подій). Рівень значущості $p < 0,05$.

Групи А і Б мали статистично значущу різницю в ГПІ до та після втручання, а також часі загоєння трофічних виразок. Швидше загоєння в групі А може бути пов'язане з покращенням мікроциркуляції завдяки контролю глюкози та сулодексида. Відсутність значущої різниці в частоті гангрени, ймовірно, зумовлена малою кількістю подій і обмеженою статистичною потужністю.

Особливості клінічного перебігу АННК у пацієнтів з ЦД2.

У пацієнтів з ЦД2 захворювання мало більш агресивний перебіг, що призводило до частіших ускладнень, таких як гангрена та виразки. При наявності цукрового діабету, важливо було здійснювати регулярний контроль рівня глюкози в крові та проводити відповідні заходи для покращення кровообігу та зменшення ризику тромбозу (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

Особливості перебігу атеросклеротичного ураження магістральних артерій у пацієнтів з ЦД2

Тривалість захворювання (років)	Клінічні прояви
0-5	Мінімальні симптоми
6-10	Проблеми з вагою, слабкість, головокружіння, м'язова слабкість, втома, свербіж, проблеми зі сном
11-15	Порушення функції органів: ретинопатія, нефропатія, нейропатія, остеопатія, важка корекція глюкози
16-20	Високий ризик інфаркту, інсульту, погана якість життя, інвалідність
21 і більше	Лише 17% пацієнтів переживають 20 років після постановки діагнозу

Аналіз клінічних характеристик пацієнтів з АННК показав, що наявність ЦД2 впливає на вираженість симптомів та частоту ускладнень.

Клінічні характеристики пацієнтів із артеріальною недостатністю нижніх кінцівок (АННК) із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2, n=147) і без ЦД2 (n=62) порівнювалися за демографічними, метаболічними та серцево-судинними показниками (таблиця 2.8). Пацієнти з ЦД2 мали вищий рівень HbA1c і співвідношення альбумін/креатинін у сечі (ACR), що вказує на недостатній контроль глікемії та порушення функції нирок, відповідно.

Таблиця 2.8.

Клінічні характеристики пацієнтів з АННК та ЦД2

Показник	Група А + Група Б (n=147)	Група В (n=62)	Рівень значущості, (p)
Стать, n (%):			
Чоловіки	94 (63,9%)	38 (61,3%)	0,70
Жінки	53 (36,1%)	24 (38,7%)	-
Вік, років: середній (SD)	69,5±8,9	70,1 ± 8,6	0,65
Тривалість діабету (років): середня (SD)	11,1±3,4		-
Систолічне артеріальне тиск (мм рт. ст.): середнє (SD)	147±6,7	149 ± 7,1	<0,01
Діастолічне артеріальне тиск (мм рт. ст.): середнє (SD)	82±3,8	83 ± 3,9	0,09
Використання антигіпертензивного лікування, n (%)	70 (47,62%)	29 (46,7)	0,09
HbA1c (%): середнє (SD)	6,7 ± 1,8	5,1 ± 1,6	<0,01
ACR в сечі (мг/г): медіана (Q1, Q3)	42±3,0	31±3,4	<0,01
Загальний холестерин у сироватці (ммоль/л): середнє (SD)	5,3±1,3	5,4±1,3	0,61
Рівень холестерину ЛПВП у сироватці (ммоль/л): середнє (SD)	1,3±0,5	1,2±0,6	0,24
Рівень холестерину ЛПНП у сироватці (ммоль/л): середнє (SD)	3,3±1,2	3,3±1,4	1,00
Тригліцериди у сироватці (ммоль/л): середнє (SD)	1,8±0,7	1,7±0,9	0,44
Історія куріння, n (%)	73 (49,7%)	35 (56,5%)	0,38

Примітка: Статистичний аналіз проводився за допомогою t-критерію Стьюдента для нормально розподілених даних (вік, АТ, HbA1c, ліпідний профіль), тесту Манна-Уїтні для ACR (ненормальний розподіл) і χ^2 -тесту для категоріальних змінних (стать, антигіпертензивне лікування, куріння). Рівень значущості – $p < 0,05$. Для ACR використано припущені квартилі (Q1, Q3) через некоректне подання як середнє $\pm$ SD у вихідних даних.

Аналіз вихідних характеристик показав, що групи пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (Група А + Група Б, n=147) та без нього (Група В, n=62) були статистично зіставними за більшістю демографічних та клінічних показників, таких як стать ($p=0,70$), вік ($p=0,65$), діастолічний артеріальний тиск ($p=0,09$), використання антигіпертензивної терапії ($p=0,93$), ліпідний профіль ($p>0,05$) та історія куріння ($p=0,38$). Це дозволяє вважати порівняння частоти та тяжкості супутніх захворювань між групами доцільним, оскільки

відмінності у зазначених параметрах не можуть спотворювати результати дослідження. Водночас значущі відмінності в рівні HbA1c ($p < 0,001$), систолічному АТ ($p < 0,01$) та показнику альбумінурії (ACR, $p < 0,001$) відображають специфічні особливості пацієнтів із ЦД2, що потребують врахування при оцінці ризику ускладнень та плануванні мультидисциплінарної терапії. Таким чином, групи є відповідними контрольними для оцінки впливу цукрового діабету на перебіг артеріальної недостатності нижніх кінцівок і супутньої патології. Проте, обмежена статистична потужність контрольної групи ($n=62$) могла вплинути на виявлення відмінностей.

Важливо зазначити, що анатомічні особливості та клінічні прояви захворювань периферичних артерій значно відрізняються у пацієнтів з та без ЦД2 [55; 60; 99; 140; 141]. Це підкреслено у табл. 2.9, яка порівнює основні характеристики захворювання у пацієнтів з різним діабетичним статусом.

Таблиця 2.9

Характеристики захворювання периферичних артерій (ЗПА) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) порівняно з пацієнтами без ЦД2

Характеристика	Пацієнти без ЦД2	Пацієнти з ЦД2
Анатомічна локалізація	Проксимальна (аорта, клубові, стегнові артерії)	Дистальна (підколінні, великогомілкові, малогомілкові артерії)
Форма ураження	Фокальна	Дифузна, мультисегментна та двобічна
Кальцинація стінок артерій	Менш обширна, локалізована	Обширна, циркумференційна та медіальна
Колатеральне артеріальне ложе	Добре розвинене	Порушене
Клінічні прояви	Типова клаудикація	Асимптоматичні прояви або атипові симптоми
Прогресування захворювання	Повільне, корелює зі способом життя	Швидке прогресування з підвищеним ризиком гангрені та ампутацій
Надійність діагностичних тестів	Анатомічний індекс щиколотки (ABI) надійний	Підвищений АБІ через медіальну кальцинацію, недообстеження
Відповідь на лікування	Передбачувана	Менш сприятлива відповідь на лікування, потребує агресивнішого підходу

Аналіз характеристик захворювання периферичних артерій у пацієнтів із ЦД2 та без нього показав суттєві відмінності в анатомічній локалізації ураження, формі патологічного процесу, вираженості кальцинації та розвитку колатерального артеріального ложа. У пацієнтів із ЦД2 спостерігається переважно дистальне, дифузне, мультисегментне та двобічне ураження артерій із обширною медіальною кальцинацією, що призводить до підвищеного ABI і знижує достовірність цього показника як діагностичного тесту. Незважаючи на обмеження ABI, його використання у дослідженні є доцільним, оскільки він дозволяє оцінити гемодинамічний статус кінцівки та провести порівняння з пацієнтами без ЦД2, що слугує додатковим інструментом у комплексній оцінці перебігу захворювання і плануванні лікування. Отримані дані підтверджують необхідність застосування більш чутливих та специфічних методів діагностики у пацієнтів із ЦД2, включаючи мультидисциплінарний підхід та використання інструментальних методів, що враховують медіальну кальцинацію та порушення мікроциркуляції.

2.3. Неінвазивні інструментальні методи дослідження

Сучасні критерії та методи діагностики загрози втрати кінцівки у хворих на цукровий діабет характеризуються різноплановою оцінкою симптомів та ознак захворювання периферичних артерій, а також об'єктивністю інструментальних методів дослідження.

Загроза втрати кінцівки виникає коли зниження систолічного тиску в артеріях гомілки нижче 50–70 мм рт ст, а на рівні пальця нижче 30–50 мм рт ст у поєднанні із зниженням величин напруги кисню на тилі стопи.

Отже, рутинними неінвазивними методами являються вимірювання кісточно-плечового (КПП) пальце-плечового індексу (ППІ), транскутанної оксиметрії. На теперішній час ці методи рекомендовані TASK II на етапі первинної діагностики захворювання периферичних артерій. В той же час кожен із цих методів має свої обмеження щодо точності діагностики

артеріальної недостатності нижніх кінцівок, обумовлені морфологічними змінами артерій нижніх кінцівок котрі страждають на цукровий діабет.

Вимірювання КПІ є стандартним обстеженням пацієнтів із ЗПА, як для скринінгової так і для діагностичної мети. Цей тест є одним із простих, доступних та економічним методом оцінки виразності атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, прогнозу загоєння виразкового дефекту, ризику ампутації кінцівки та летальності пацієнтів із ЗПА. Дані динамічного спостереження КПІ являються критерієм ефективності проведеного лікування.

Вимірювання КПІ проводилось усім пацієнтам у лежачому положенні на спині після 110 хвилинного перебування у стані спокою. Зазвичай для цього використовується манжета сфігмоманометра, котра розташовується одразу над кісточками, та доплерівський датчик (5–10 МГц), за допомогою котрого визначали систолічний тиск на задній великогомілковій артерії та артерії тилу стопи. Слід зазначити, що градієнт тиску між правою та лівою верхньою кінцівкою може бути, але менше ніж 12 мм рт.ст. (161, 188). Згідно сучасних рекомендацій КПІ розраховували як відношення найбільшого систолічного тиску на ЗВГА чи тильній артерії стопи до найбільшого значення систолічного тиску на плечовій артерії однієї з рук [69; 72; 113; 140]

У пацієнтів із цукровим діабетом, як зазначає Б. Кхоршані вимірювання кісточно-плечового індексу (КПІ) виявляється менш інформативним у ряді випадків. Наявність медіакальцинозу спотворює значення тиску в артеріях гомілки, що знижує точність діагностики [11]. Крім того, при діабетичній полінейропатії інформативність КПІ знижується до 53% [113]. Варто також зазначити, що у 5% випадків вимірювання КПІ було неможливим через закупорку підколінної артерії та дистальних відділів великогомілкової артерії.

Вимірювання КПІ у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій на тлі цукрового діабету мало середню чутливість 34,5 та 58,2% (табл. 2.11).

Таблиця 2.11.

Вимірювання КПП у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій
на тлі цукрового діабету

КПП	Значення, %	Довірчий інтервал, 95%
Чутливість	54,5	46,1 – 62,9
Специфічність	58,2	50,9 – 65,4
Прогностична цінність позитивного результату	10,5	5,3 – 15,6
Прогностична цінність негативного результату	93,4	89,2 – 97,5

Приріст КПП на 0,15% після рентгенендоваскулярного втручання було використано для аналізу прогностичного значення методу в оцінці збереження кінцівки [57].

Були отримані дані про високу чутливість цього діагностичного критерію у визначенні хірургічного втручання (табл. 2.12). Відновлення кровотоку після ревааскуляризації кінцівки супроводжувалось приростом КПП не менше 0,15% від вихідного значення у 16 (82%) пацієнтів.

Таблиця 2.12.

Чутливість та специфічність приросту КПП у лікуванні загрози втрати
кінцівки

Приріст КПП > 0,15	Значення, %	Довірчий інтервал, 95%
Чутливість	82,8	76,5 – 89,1
Специфічність	60,7	53,4 – 67,9
Прогностична цінність позитивного результату	88,7	83,4 – 94,0
Прогностична цінність негативного результату	48,5	40,1 – 56,9

У 147 пацієнтів із атеросклеротичним ураженням магістральних артерій нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2 типу було проведено вимірювання систолічного тиску біля великого пальця стопи для оцінки діагностичної цінності цього показника у виявленні загрози втрати кінцівки. Рівні зниження гомілково-плечового індексу (ППІ) для діагностики ступеня артеріальної недостатності наведено в таблиці 2.13:

Таблиця 2.13.

Рівні зниження ППІ при діагностиці артеріальної недостатності
нижньої кінцівки

Значення ППІ	Ступінь артеріальної недостатності
$> 0,7$	Норма
$0,5 - 0,7$	Помірна
$0,35 - 0,5$	Середня
$< 0,35$, систолічний тиск < 30 мм рт ст	Важка

У 20 (15%) хворих ППІ був $> 0,7$ (норма), у 58 (39,5%) – $0,5-0,7$ (помірна недостатність), у 8 (7%) – $0,35-0,5$ (середня недостатність), у 41 (28%) $< 0,35$ (важка недостатність). У 20 (13,6%) випадках вимірювання було неможливим через ушкодження (5), ампутацію (2), гангрену/флегмону (10) або відсутність артерії (3) (див. рис. 2.1, 2.2).



Рис. 2.1. Нemoжливість вимірювання систолічного тиску у пацієнта з гангrenoю 1 та 2 пальця стопи



Рис. 2.2. Візуалізація медіасклерозу на рентгенограмі

Нижче наведено стовпчикову діаграму, яка відображає розподіл 147 пацієнтів за категоріями ППІ та станом вимірювання, з урахуванням уточнення, що 58 пацієнтів мали ППІ 0,5–0,7. Одним із важливих неінвазивних діагностичних методів обстеження є черезшкірне вимірювання напруги кисню (рис. 2.3).

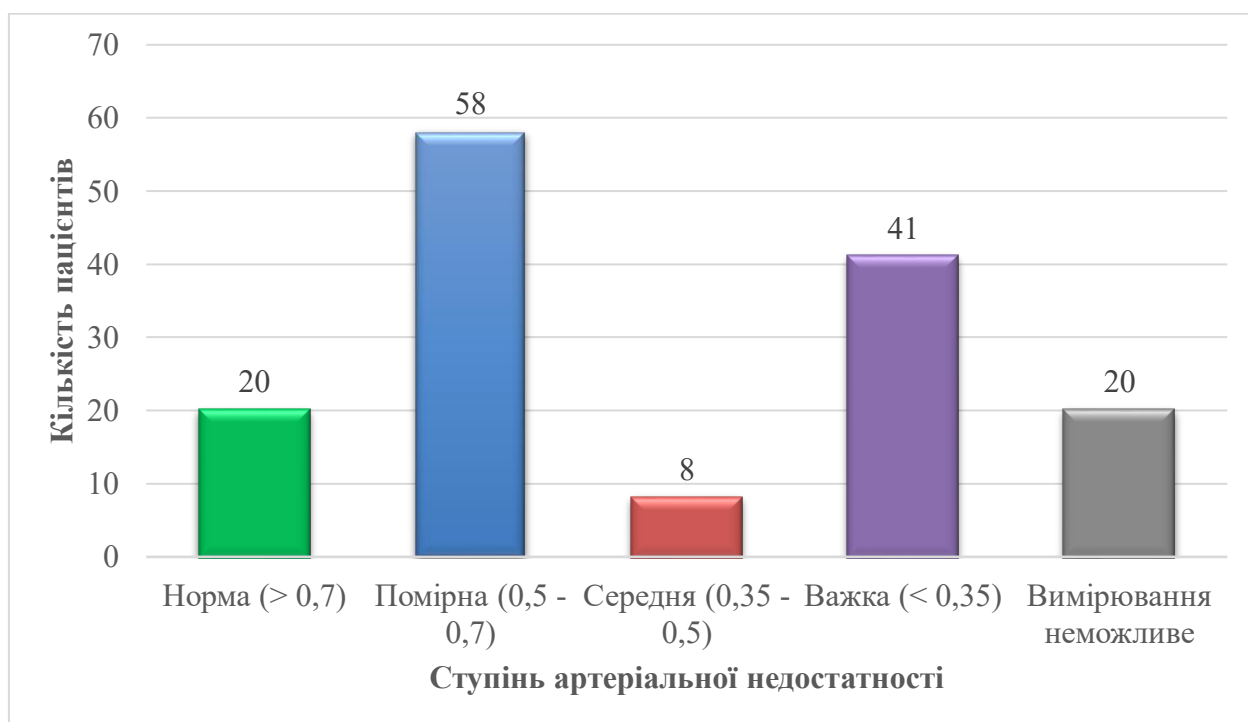


Рис. 2.3 Розподіл пацієнтів за ППІ та станом вимірювання

Ця діаграма наочно показує розподіл 147 пацієнтів за категоріями ППІ, включаючи 20 осіб, у яких вимірювання було неможливим через гангрену, флегмону, ушкодження, ампутацію або відсутність артерії.



Рис. 2.4. Черезшкірне вимірювання напруги кисню за допомогою апарату

Черезшкірна оксиметрія (T_{spO_2}) (рис. 2.4) є неінвазивним методом оцінки капілярного кровотоку, який дозволяє визначити функціональний стан судинної системи та ступінь артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК). Показники T_{spO_2} використовуються для прогнозування загоєння виразкового процесу та прийняття рішень щодо медикаментозного чи хірургічного лікування (Aboyans et al., 2018). У дослідженні проаналізовано кореляцію між рівнем оклюзійно-стенотичного ураження магістральних артерій і значеннями T_{spO_2} , де коефіцієнт множинної детермінації (R^2) відображає силу зв'язку (таблиця 2.14, рисунок 2.5).

Таблиця 2.14

Множинний регресивний аналіз рівня оклюзійно-стенотичного ураження артерій та показників T_{spO}

Уражена артерія	T_{spO}	
артерія	B-value	P-value

ПСА	0,04	0,65
ПВГА	0,2	0,03
ЗВГА	0,08	0,36
МГА	0,07	0,44
ТАС	0,18	0,04
R ²	0,225	< 0,0001

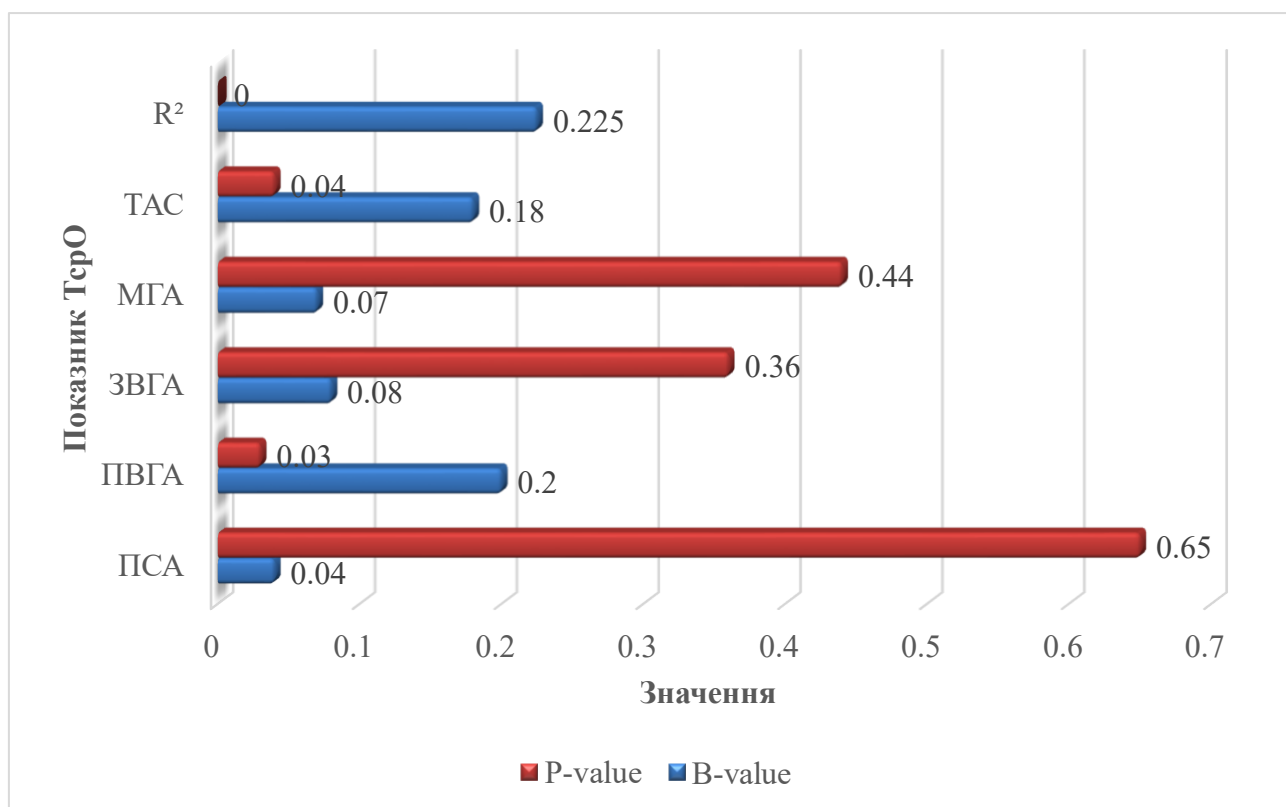


Рис. 2.5 Множинний регресивний аналіз рівня оклюзійно-стенотичного ураження артерій та показників ТсрО

Таким чином аналізуючи переваги та недоліки неінвазивних методів діагностики захворювань периферичних артерій слід прийти висновку та погодитись з тим, що кожен метод має свої переваги та недоліки (табл. 2.15).

Таблиця 2.15.

Переваги та недоліки неінвазивних методів діагностики захворювань периферичних артерій у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом

Метод діагностики	Переваги	Недоліки
-------------------	----------	----------

Кісточно-плечовий індекс (КПІ)	Швидкий та простий метод оцінки перфузії нижніх кінцівок; дозволяє ідентифікувати артеріальну недостатність на ранніх стадіях	Може бути ненадійним у пацієнтів із медіальною кальцифікацією артерій (часто при ЦД2), що призводить до штучного підвищення показника
Пальце-плечовий індекс (ППІ)	Дозволяє оцінити перфузію дистальних відділів стопи; корисний для верифікації результатів лікування	Необхідні спеціальні манжети; вимірювання неможливе при відсутності першого пальця, тяжкому судинному стенозі або анатомічних аномаліях
Вимірювання сегментарного тиску	Вказує на локалізацію ураження та адекватність колатерального кровотоку; інформативний для прогнозу та контролю результатів лікування	Неточний при наявності медіакальцинозу, що характерно для пацієнтів із ЦД2
Ультразвукове дуплексне сканування	Дозволяє оцінити морфологічний стан судин, локалізацію та характер оклюзійно-стенотичного ураження, ступінь стенозу, швидкість кровотоку; корисний для відбору пацієнтів до реваскуляризації та оцінки функції шунтів	Знижується точність при ожирінні та медіакальцинозі; чутливість зменшується при сегментарному стенозуванні однієї артерії; обмежене прогностичне значення

Загалом, ці методи дослідження підтверджують дані клінічного обстеження включаючи рівень оклюзійно-стенотичного процесу в магістральних артеріях нижніх кінцівок.

2.4. Інвазивні методи дослідження

Найбільш важливим діагностичним дослідженням, котре дає уявлення про характер, локалізацію, протяжність ураження артерій, стан колатеральної системи, стан артеріального русла кінцівки вчені визначають рентгенконтрастну аортоартеріографію [9; 20; 44]. Наявність ознак наростаючої ішемії нижніх кінцівок при відсутності пульсації на магістральних артеріях у людей з та без ознак цукрового діабету розглядаються як показ до ангіографічного дослідження.

Важливо зазначити, що рентгенконтрастна ангіографія до сьогодні вважається стандартним методом оцінки стану артеріального русла кінцівки [3; 106].

У 147 пацієнтів виконано 147 ангіографічних досліджень. З них аортоартеріографію на апараті було виконано у 75 пацієнтів, решта 72 – КТ. Стан кровопостачання нижніх кінцівок вивчали на обох кінцівках, навіть при виразній клінічній картині на одній. Це дало змогу більш детально вивчити особливості ураження магістральних артерій нижніх кінцівок.

Аналізуючи стан артеріального русла нижніх кінцівок, вивчали не тільки характер ураження, але й причини виникнення артеріальної недостатності, її погіршення при однаковому ураженні магістральної артерії. При цьому виявили відсутність клінічної картини артеріальної недостатності у пацієнтів з однотипним ураженням через менш виразні зміни ушкодження основних шляхів колатерального кровопостачання. Також нами було відмічено феномен маскування артеріальної недостатності умовно здорової кінцівки через більш виразні клінічні прояви другої, що підтверджено виявленням атеросклеротичного ураження основних артерій колатерального кровопостачання. Цей феномен було виявлено у 49 (33,3%) пацієнтів, що потребувало у 23 (15,6%) з них виконання реваскуляризації на «умовно здоровій кінцівці» в різні строки після відновлення кровопостачання на іншій.

Характер локалізації ураження артерій нижніх кінцівок у вибірки пацієнтів, хворих на цукровий діабет відображено у табл. 2.16.

Таблиця 2.16.

Локалізація оклюзійно-стенотичного ураження артерій нижніх кінцівок у вибірки пацієнтів у хворих на цукровий діабет другого типу

Характер ураження	Локалізація	Кількість/число, відсоток
Загальна кількість	Здухвинна артерія	– 27/147, 18,5%
	Стегнова	– 110/147, 75%
	Підколінна	– 64/147, 43,2%
	Гомілкові	– 126/147, 85%
Односегментарне ураження 28/147, 19%	Здухвинний	– 4/28, 14,3%
	Стегно-підколінний	– 7/28, 25%
	Гомілковий	– 17/28, 60,7%
Двосегментне ураження 63/147, 43%	Здухвинний-стегно	– 5/63, 7,9%
	Стегново-підколінний	– 2/63, 3,1%
	Підколінно-гомілковий	– 17/63, 27%
	Стегно-гомілковий	– 39/63, 62%

3 та більше сегментів 56/147, 38%	Здухвинний + стегно + підколінний	– 3/56, 5,35%
	Здухвинний + стегновий	– 4/56, 7,15%
	Підколінний + гомілковий	– 11/56, 19,65%
	Здухвинний + стегновий + гомілковий	– 38/56, 67,85%
	Стегновий + підколінний + гомілковий	

Для наочності, відсоток загальної кількості локалізації оклюзійно-стенотичного ураження артерій нижніх кінцівок у вибірці пацієнтів у хворих на цукровий діабет другого типу відображено на рис. 2.6.

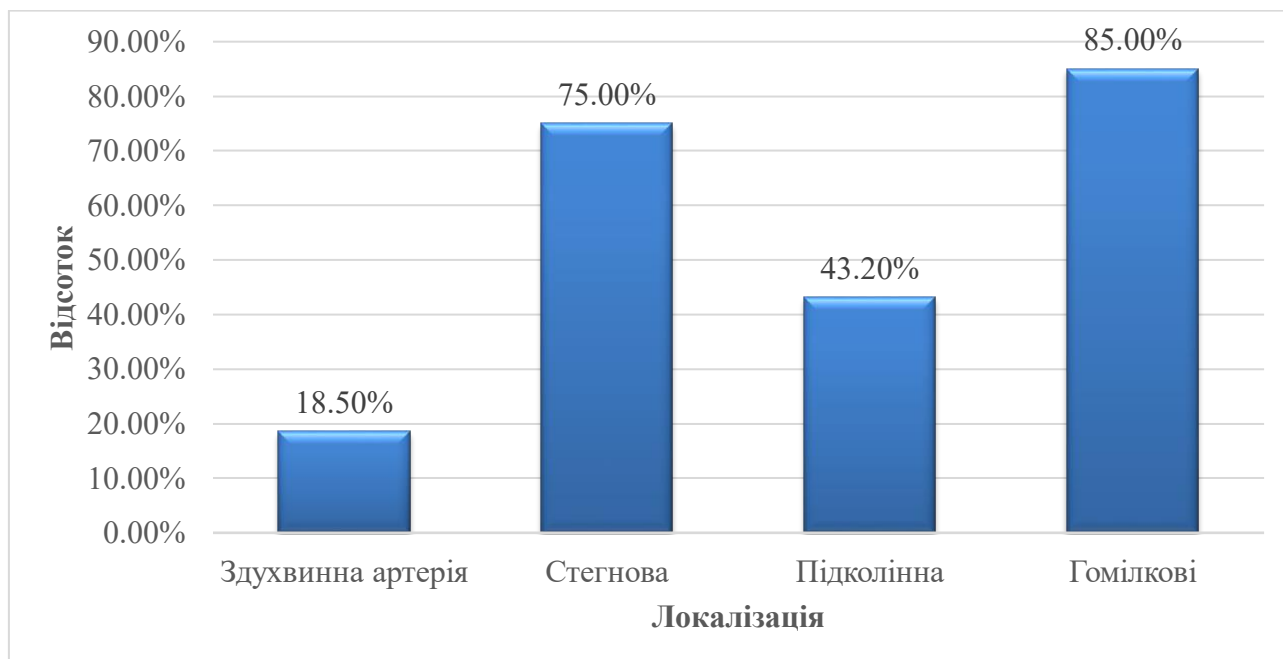


Рис. 2.6 Загальна кількість локалізації оклюзійно-стенотичного ураження артерій нижніх кінцівок у вибірки

Розповсюдженість та тип ураження артерій нижніх кінцівок у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу відображено у табл. 2.17.

Таблиця 2.17.

Розповсюдженість та тип ураження артерій нижніх кінцівок у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу

Локалізація	<	5 см	5 –	10 см	>	10 см	Всього о випад ків	Частота сегментів оклюзії > 10 см (%)
Тип	Стеноз	Оклюдія	Стеноз	Оклюдія	Стеноз	Оклюдія		
Здухвинний сегмент	12	2	6	4	1	7	32	24,2
Стегновий сегмент	43	11	16	15	12	50	147	33,8

Підколінна артерія	29	8	9	13	5	11	75	14,1
Артерії гомілки	32	18	24	40	22	230	366	61,7

Частоту сегментів артерій оклюзії нижніх кінцівок у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу відображено на рис. 2.7.

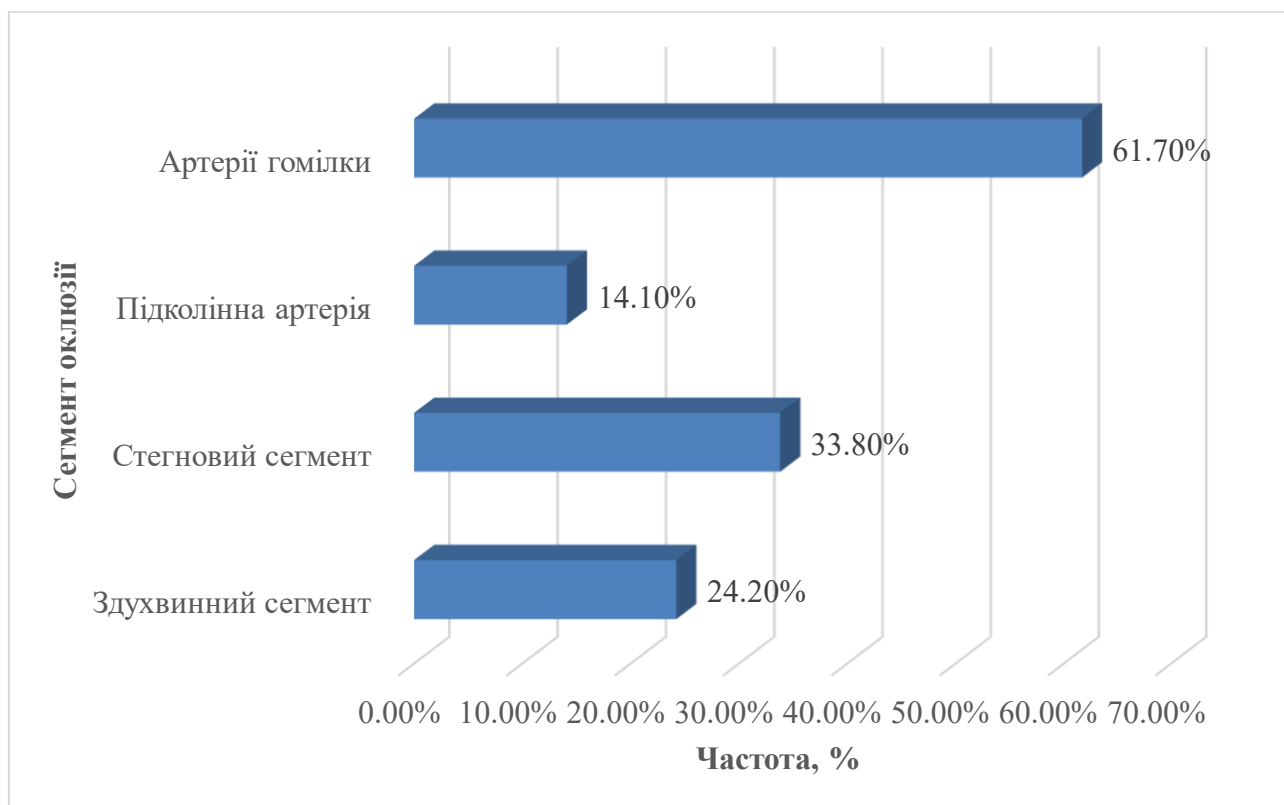


Рис. 2.7 Частота сегментів оклюзії артерій нижніх кінцівок у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу

Дані щодо ураження артерій гомілки вибірки пацієнтів у хворих на цукровий діабет другого типу сформовані у табл. 2.18.

Таблиця 2.18.

Ураження артерій гомілки у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу

Поширеність	>	5 см	5 –	10 см	>	10 см	Всього випадків	Частота сегментів в оклюзії > 10 см (%)
Тип	Стеноз	Оклюдія	Стеноз	Оклюдія	Стеноз	Оклюдія		
ПВГА	14	7	7	9	9	87	123	67,4

ЗВГА	7	5	7	8	4	86	117	73,5
МГА	16	6	11	24	9	56	122	45,9

Відповідно попередньому аналізу, частоту сегментів оклюзії артерій гомілки у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу відобразимо оремо, на рис. 2.8.

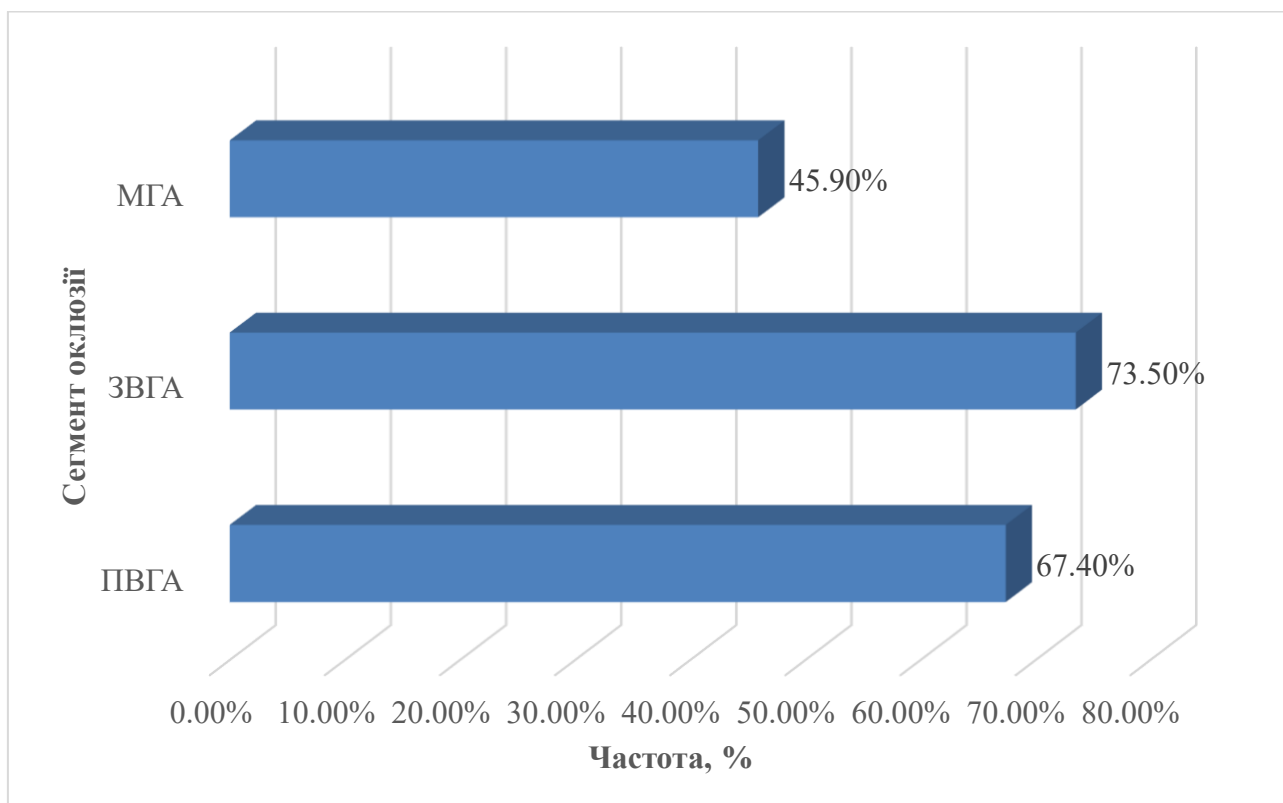


Рис. 2.8 Частота сегментів оклюзії артерій гомілки у вибірці хворих на цукровий діабет другого типу

Різниця в оклюзії >10 см серед цих трьох зрізів була статистично значима ($<0,01$), але між передньою та задньою великогілковими артеріями, між передньою великогілковою артерією та малогілковою артеріями, а також між задньою великогілковою артерією та малогілковою артеріями $PP = 0,2719p < 0,01 < 0,01$.

На основі отриманих даних, відповідно класифікації пацієнтів за Фонтейном і TASC II, сформуємо комбінований алгоритм хірургічних втручань, що дозволяє визначити оптимальний підхід до лікування в залежності від стадії захворювання та типу ураження артерій. (табл. 2.19).

Таблиця 2.19.

Комбінований алгоритм хірургічних втручань відповідно класифікації
Фонтейна і TASC II у вибірки хворих на цукровий діабет другого типу

Ст-я за Фонтейном	Клінічна картина	Кат-я за TASC II	Рекомендоване втручання	Післяопераційний нагляд
I	Блідість, мерзлякуватість, порушення чутливості	A	- Консервативне лікування (моніторинг, зміна способу життя)	Регулярні огляди для оцінки прогресії стану
		B	- Консервативне лікування	Регулярні огляди
II	Переміжна кульгавість: біль при ходьбі від 200 м	A	- Ендоваскулярні процедури (балонна ангіопластика, стентування)	Моніторинг, контроль симптомів
		B	- Ендоваскулярні процедури - Хірургічна реконструкція при високих ризиках	Моніторинг, контроль симптомів
		C	- Ендоваскулярні процедури - Хірургічна реконструкція при високих ризиках	Моніторинг, контроль симптомів
III	Біль у спокої, біль при ходьбі менше 50 м	C	- Хірургічне втручання (шунтування) - Ендоваскулярні методи для певних пацієнтів	Оцінка ефективності втручання, контроль ускладнень
		D	- Хірургічне втручання (шунтування) - Ендоваскулярні методи для певних пацієнтів	Оцінка ефективності втручання, контроль ускладнень
IV	Потужний больовий синдром, поява виразок	C	- Екстрене хірургічне втручання (шунтування, видалення некротичних тканин) - Інтенсивна терапія	Спостереження за загоєнням виразок, контроль болю та загального стану
		D	- Екстрене хірургічне втручання (шунтування, видалення некротичних тканин) - Інтенсивна терапія	Спостереження за загоєнням виразок, контроль болю та загального стану

Як бачимо із табл. 2.19, у для пацієнтів з I стадією захворювання надається перевага консервативному лікуванню, тоді як у II стадії можливе застосування ендоваскулярних процедур. У III стадії хірургічне втручання стає пріоритетом, а в IV стадії, яка характеризується виразками та сильним

болем, потрібно проводити екстрені хірургічні втручання та інтенсивну терапію.

Отже, згідно з результатами проведеного дослідження, ураження магістральних артерій нижніх кінцівок при цукровому діабеті переважно характеризується периферичною та мультифокальною локалізацією оклюзійно-стенотичних атеросклеротичних змін.

2.5. Неінвазивні інструментальні методи дослідження

Сучасні критерії та методи діагностики загрози втрати кінцівки у хворих на цукровий діабет базуються на різноплановій оцінці симптомів і ознак захворювання периферичних артерій, а також на об'єктивності інструментальних методів дослідження. Відповідно до Міжнародного консенсусу з діабетичної стопи (2011), загроза втрати кінцівки характеризується одним із наступних критеріїв: а) постійний біль у спокої, який потребує регулярного прийому анальгетичних засобів протягом двох тижнів і більше, або б) наявність трофічної виразки чи гангрені пальців або стопи, що виникають на тлі хронічної артеріальної недостатності [10; 87]. Ми також звернули увагу на такий симптом, як неможливість тривалого перебування кінцівок у горизонтальному положенні – пацієнти змушені були опускати кінцівку донизу для зменшення больового синдрому. Це спостерігалось у 39 (26,5%) хворих.

Загроза втрати кінцівки виникає, коли систолічний тиск в артеріях гомілки падає нижче 50-70 мм рт. ст., а на рівні пальця – нижче 30-50 мм рт. ст., у поєднанні зі зниженням величини напруги кисню на тилі стопи.

Отже, рутинними неінвазивними методами являються вимірювання кісточно-плечового (КП) пальце-плечового індексу (ППІ), транскутанної оксиметрії. На теперішній час ці методи рекомендовані TASK II на етапі первинної діагностики захворювання периферичних артерій. В той же час кожен із цих методів має свої обмеження щодо точності діагностики артеріальної недостатності нижніх кінцівок, обумовлені морфологічними

змінами артерій нижніх кінцівок у хворих, що страждають на цукровий діабет [7; 40; 101].

Вимірювання КПІ є стандартним обстеженням пацієнтів із ЗПА, як для скринінгової, так і для діагностичної мети. Цей тест є одним із простих, доступних та економічним методом оцінки виразності атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, прогнозу загоєння виразкового дефекту, ризику ампутації кінцівки та летальності пацієнтів із ЗПА. Дані динамічного спостереження КПІ являються критерієм ефективності проведеного лікування.

Вимірювання КПІ проводилось усім пацієнтам у лежачому положенні на спині після 110 хвилинного перебування у стані спокою. Зазвичай для цього використовується манжета сфігмоманометра, котра розташовується одразу над кісточками, та доплерівський датчик (5–10 МГц), за допомогою якого визначали систолічний тиск на задній великоомілковій артерії та артерії тилу стопи. Слід зазначити, що градієнт тиску між правою та лівою верхньою кінцівкою може бути але менше ніж 12 мм рт ст. [61; 88]. Згідно із сучасними рекомендаціями КПІ розраховували як відношення найбільшого систолічного тиску на ЗВГА чи тильній артерії стопи до найбільшого значення систолічного тиску на плечовій артерії однієї з рук [69; 71; 90]

Як зазначає І.П. Хоменко із групою дослідників, вимірювання коефіцієнта плечо-щиколотковий індекс (КПІ) у пацієнтів із цукровим діабетом є менш інформативним через наявність медіакальцинозу, який спотворює значення тиску на артеріях гомілки [18, с.41]. Це робить показник КПІ малоінформативним у значній кількості випадків. Крім того, у разі наявності діабетичної полінейропатії інформативність КПІ знижується до 53% [23]. Варто зазначити, що у 57 (38,8%) випадках вимірювання КПІ не вдалося провести через закупорку підколінної артерії та дистальних відділів передньої великоомілкової артерії (ВГА).

Вимірювання КПІ у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій на тлі цукрового діабету показало середню чутливість на рівні 34,5% та 58,2% (табл. 2.20).

Таблиця 2.20.

Результати вимірювання КПІ у пацієнтів із захворюванням
периферичних артерій на тлі цукрового діабету

КПІ	Значення, %	Довірчий інтервал 95%
Чутливість	54,5	46,1 – 62,9
Специфічність	58,2	50,9 – 65,4
Прогностична цінність позитивного результату	10,5	5,3 – 15,6
Прогностична цінність негативного результату	93,4	89,2 – 97,5

Відсоткові значення вимірювання КПІ у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій на тлі цукрового діабету відобразимо на рис. 2.9.

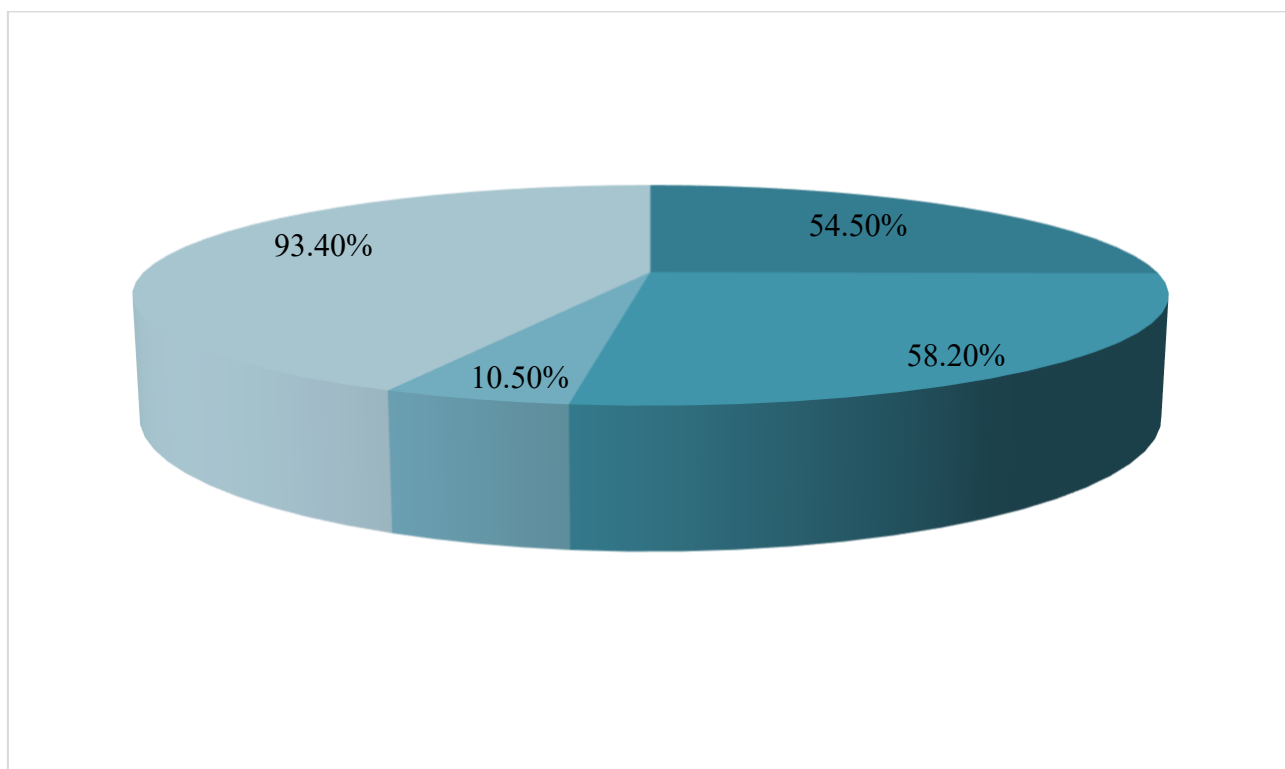


Рис. 2.9 Значення вимірювання КПІ у пацієнтів із захворюванням
периферичних артерій на тлі цукрового діабету, %

Приріст КПІ на 0,15 % після рентгенендоваскулярного втручання було використано для аналізу прогностичного значення методу в оцінці збереження кінцівки [77].

Були отримані дані про високу чутливість цього діагностичного критерію у визначенні хірургічного втручання (табл. 2.21). Відновлення

кровотоку після реваскуляризації кінцівки супроводжувалось приростом КПП не менше 0,15 від вихідного значення у 120 осіб, або ж 82% пацієнтів.

Таблиця 2.21

Чутливість та специфічність приросту КПП у лікуванні загрози втрати кінцівки

Приріст КПП > 0,15	Значення, %	Довірчий інтервал, 95%
Чутливість	82,8%	76,5 – 89,1
Специфічність	60,7	53,4 – 67,9
Прогностична цінність позитивного результату	88,7	83,4 – 94,0
Прогностична цінність негативного результату	48,5	40,1 – 56,9

Для оцінки пальце-плечового індексу з метою діагностики АННК у 147 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) і атеросклеротичним ураженням магістральних артерій нижніх кінцівок проведено вимірювання пальце-плечового індексу (ППІ) за допомогою доплерівської ультразвукової оцінки тиску біля великого пальця стопи для визначення діагностичної цінності цього показника в оцінці загрози втрати кінцівки. Категорії ППІ за ступенем артеріальної недостатності наведено в таблиці 2.22.

Таблиця 2.22.

Рівні зниження ППІ при діагностиці артеріальної недостатності нижньої кінцівки

Значення ППІ	Ступінь артеріальної недостатності	Кількість пацієнтів, %
>0,7	Норма	15 (10,2%)
0,5 – 0,7	Помірна	63 (42,9%)
0,35 – 0,5	Середня	8 (5,4%)
< 0,35, систолічний тиск <30 мм рт ст	Важка	41 (27,9%)
Неможливо виміряти	Невизначена	20 (13,6%)

У 15 (10,2%) пацієнтів ППІ становив >0,7, що не вказувало на атеросклеротичне ураження магістральних артерій. У 63 (42,9%) пацієнтів ППІ був у діапазоні 0,5–0,7 (помірна недостатність), у 8 (5,4%) – 0,35–0,5 (середня недостатність), у 41 (27,9%) <0,35 або систолічний тиск <30 мм рт. ст. (важка недостатність). Вимірювання ППІ було неможливим у 20 (13,6%)

пацієнтів через ушкодження першого пальця (5 випадків), попередню ампутацію першого пальця (2), відсутність артерії в першому міжпальцевому проміжку (3) або наявність вологої гангрени чи флегмони (10). Низькі значення ППІ ($<0,35$) асоціювалися з вищим ризиком критичної ішемії, що узгоджується з літературними даними (Aboyans et al., 2018).

Найбільш точними та інформативними методами діагностики захворювань артерій нижніх кінцівок є методи візуалізації, зокрема ультразвукове дуплексне сканування, МРТ-ангіографія, КТ-ангіографія та пункційна або катетерна ангіографія.

Результати даних, отриманих для візуалізації ангіоархітекtonіки ураження магістральних судин нижніх кінцівок відображені у табл. 2.23.

Таблиця 2.23.

Візуалізація ангіоархітекtonіки ураження магістральних судин нижніх кінцівок

	Чутливість	Специфічність	Обмеження
Ультразвукове дуплексне сканування	85 -90%	$>95\%$	Залежність від компетенції функціоналіста, багаторівневі стенози Кальцифікація стінки судини
МРТ ангіографія	93 – 100%	93-100%	Діабетична нефропатія Рестенозстента Критична ішемія
КТ ангіографія	90 – 95%	$>90\%$	Йодний контраст Іонізуюче випромінювання
Пункційна чи катетерна ангіографія	золотий	стандарт	Інвазивний Неточність у оцінці стенозу.

Оцінка стану артеріальної недостатності нижніх кінцівок при оклюзійно-стенотичному ураженні магістральних артерій відіграє важливу роль у виборі методу лікування. Тому ми вважаємо, що слід звертати увагу не тільки на загальноприйняті класифікації, а й відобразити в якому стані знаходяться тканини: у гіпоксії чи ішемії. Гіпоксія – це патологічний стан, за якого тканини отримують недостатню кількість кисню, що призводить до оборотних метаболічних змін, які зазвичай відновлюються при відпочинку.

Ішемія характеризується зниженням або припиненням кровопостачання, що спричиняє дефіцит кисню та глюкози, необхідних для клітинного метаболізму, і може призводити до незворотних ушкоджень (Aboyans et al., 2018). При цукровому діабеті ураження магістральних артерій нижніх кінцівок має специфічні особливості, пов'язані з багатосегментним атеросклерозом і порушенням мікроциркуляції. Характеристики артеріальних уражень у пацієнтів із ЦД наведено в таблиці 2.24.

Таблиця 2.24.

Стадії хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок

	Клінічні симптоми та ознаки, показники обстеження	Стан тканин
1	Симптоми недостатності кровопостачання кінцівки відсутні, При пальпації пульсація артерій стопи та гомілки збережена, КПП = 0,9 – 1,0, TcO2 > 60 мм рт ст	Гіпоксії немає
2	Скарги на переміжну кульгавість, швидко втомлюваність при ході, похолодання кінцівок, КПП < 0,6 та TcO2 > 30<60	Гіпоксія котра виникає при ходьбі та компенсується відпочинком (зворотня) Потребує вирішення питання про реваскуляризацію
3	Незалежно від клінічних проявів систолічний тиск в артеріях гомілки < 50 мм рт ст чи систолічний тиск в артерії біля великого пальця < 30 мм рт ст, TcO2 < 30 мм рт ст	Незворотня гіпоксія із переходом у ішемію Термінове вирішення питання про реваскуляризацію

* Примітки: КПП – кістково-плечовий індекс

TcO2 –черезшкірна оксиметрія

Ішемія кінцівки є найтяжчим проявом діабетичної макроангіопатії, що характеризується декомпенсацією хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок (АННК). Основні клінічні ознаки включають біль у спокої, який не ерадикується наркотичними анальгетиками, виразково-некротичні ураження стопи та, як правило, відсутність пульсації на артеріях стопи при пальпації (Aboyans et al., 2018). Ключовим аспектом лікування є досягнення індивідуальних цілей вуглеводного обміну (HbA1c <7%) та ліпідного профілю (ЛПНП <2,6 ммоль/л) для зниження ризику прогресування атеросклерозу (ADA, 2023).

Для діагностики уражень артерій при цукровому діабеті (ЦД) найточнішим методом є рентгенконтрастна ангіографія, яка забезпечує детальну візуалізацію оклюзійно-стенотичних змін. Останнім часом зростає значення магнітно-резонансної ангіографії (МРА), яка має високу роздільну здатність і потребує менших об'ємів контрастної речовини, що є особливо важливим для пацієнтів із діабетичною нефропатією через зниження ризику контраст-індукованої нефропатії.

Оцінку артеріальної недостатності нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом, на нашу думку, сформовану на основі проведеного дослідження, доцільніше здійснювати не за ступенем ураження, а за клінічними ознаками гіпоксії та ішемії.

Візуалізація магістральних артерій нижніх кінцівок є ключовою для визначення показань до реваскуляризації при артеріальній недостатності нижніх кінцівок (АННК) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) [107]. Ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС), уперше застосоване в 1985 році для оцінки уражень магістральних артерій, використовується як скринінговий метод для визначення ступеня стенозу та оклюзії [132]. Однак точність УЗДС залежить від кваліфікації оператора, що раніше обмежувало його застосування для вибору тактики реваскуляризації порівняно з рентгенконтрастною ангіографією (РКАГ) [70; 104; 128].

З накопиченням досвіду фахівців ультразвукової діагностики УЗДС дедалі частіше замінює РКАГ для планування хірургічного лікування АННК, зменшуючи ризик ускладнень, таких як гематома в місці пункції, хибна аневризма, артеріовенозна фістула, контраст-індукована нефропатія (КІН) і прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із ЦД2. Альтернативні методи, зокрема карбоксіангіографія, дозволяють уникнути КІН завдяки використанню вуглекислого газу як контрасту, що є особливо важливим для хворих із діабетичною нефропатією [1; 6; 99; 105]. Магнітно-резонансна ангіографія (МРА) та мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія (МСКТА) застосовуються при незадовільній візуалізації артерій гомілки за

допомогою УЗДС, зокрема через кальциноз стінок або масивні атеросклеротичні бляшки.

Незважаючи на високу точність РКАГ, її діагностична цінність може бути обмеженою при полісегментному ураженні стегново-підколінного сегменту через низьку швидкість кровотоку в дистальних відділах гомілки, що може призводити до хибнонегативних результатів. Комплексне застосування УЗДС, МРА, МСКТА та карбоксіангіографії дозволяє оптимізувати діагностику та знизити потребу в РКАГ, мінімізуючи ризики для пацієнтів із ЦД2 [65, с.2058].

В таких випадках застосування різнорежимного УЗДС дає повну відповідь на стан гомілкових артерій [126; 148].

Виходячи з результатів всебічного обстеження пацієнтів із артеріальною недостатністю нижніх кінцівок, як у присутності, так і за відсутності супутнього цукрового діабету 2-го типу, наші висновки співпадають з позицією низки науковців (табл. 2.25).

Для пацієнтів із порушенням вуглеводним обміном більш притаманне зниження еластичності та потовщення артеріальної стінки навіть за відсутності важкого атеросклеротичного ураження магістральних артерій.

Таблиця 2.25

Розбіжності атеросклеротичного ураження магістральних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів з та без цукрового діабету 2-го типу

Ознаки	На тлі цукрового діабету 2-го типу	Без цукрового діабету 2-го типу
Вік	Вікова група до 50 років	Вікова група за 60 років
Стать (ч/ж)	2\1	3/1
Розвиток	швидкий	з періодами ремісії
Оклюзія	мультифокальна	монофокальна
Симетричність ураження	Частіше на обох кінцівках	Частіше одностороннє
Рівень закупорки	З ураженням гомілкових артерій	Клубові та стегнові артерії
Трофічні прояви	Пальці, ступня	Стопа, гомілка
Смертність після ампутації	висока	Відносно низька

Особливостями ультразвукової та морфологічної картини периферичного судинного русла у пацієнтів хворих на цукровий діабет із загрозою втрати кінцівки мали місце мультифокальні ураження артерій нижніх кінцівок. Дифузні стенози та пролонговані закупорки артерій гомілки притаманні перебігу атеросклеротичного ураження артерій у цієї категорії пацієнтів.

Виражений кальциноз судинної стінки в певній мірі ускладнює якість зображення артерії.

Порівняльний аналіз заключень УЗДС із ангіографічними даними, а також знання клінічних особливостей загрози втрати кінцівки у пацієнтів із цукровим діабетом із важкими супутніми ускладненнями захворювання знижує вірогідність помилок та сприяє досягненню високої точності методу.

2.5. Лабораторні методи обстеження

Глікозильований гемоглобін (HbA1c) є біохімічним маркером, який відображає середній рівень глюкози в крові протягом тривалого періоду (3-4 місяці), на відміну від показників рівня глюкози крові, що відображають лише поточний стан глікемії. Підвищений рівень HbA1c свідчить про тривалу гіперглікемію, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, пов'язаних із цукровим діабетом.

Ми використовували його для оцінки якості лікування цукрового діабету за три попередні місяці.

Підставою для цього є те, що глікозильований гемоглобін представляє собою відсоток гемоглобіну крові, незворотно з'єднаний із молекулами глюкози. Час життя еритроцитів складає 120–135 діб. Тому рівень глікозильованого гемоглобіну відображає середній рівень глікемії протягом трьох місяців.

Усі біохімічні аналізи виконувались у клінічній лабораторії ДУ «Національний центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, котру очолює В.А. Деєв.

2.6. Визначення ригідності еритроцитів

Реологічні властивості крові, що визначають її плинність, відіграють ключову роль у мікроциркуляції, особливо при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2). У великих судинах рух крові залежить від інерційних сил, тоді як у мікросудинному руслі домінують реологічні характеристики, зокрема в'язкість, обумовлена архітектонікою судин і опором кровотоку [62]. В'язкість крові залежить від гематокриту, властивостей плазми, агрегації та деформованості еритроцитів, які становлять 93–98% формених елементів крові. Основними факторами, що впливають на в'язкість, є об'ємна концентрація еритроцитів, їхня здатність до агрегації та деформації, а також в'язкість плазми.

Діабетичні ангіопатії, зокрема мікро- та макроангіопатії, є провідною причиною ранньої інвалідизації та летальності у хворих на ЦД2, представляючи значну медико-соціальну проблему [62]. Своєчасне виявлення порушень мікроциркуляції та корекція гемореологічних розладів є важливим компонентом діагностики та лікування ЦД2. Мікрореологічні властивості еритроцитів, такі як деформованість, агрегаційна здатність і генерація вазоактивних факторів, залежать від молекулярної організації еритроцитарної мембрани та примембранного цитоплазматичного матриксу. Зміни поляризації клітин, рівня гемолізу та агрегації вказують на знижену стійкість еритроцитів до зовнішніх факторів, що впливає на їхню взаємодію з ушкодженим ендотелієм.

Оцінка реологічних властивостей еритроцитів проводилася за допомогою атомно-силової мікроскопії (АСМ) на скануючому зондовому мікроскопі Solver PRO-M у напівконтактному режимі (рис. 2.10). Цей метод мінімізує вплив на зразок і забезпечує високу роздільну здатність при дослідженні нанорозмірних об'єктів. АСМ використовувалася для вимірювання профілю поверхні, а магнітно-силова мікроскопія (МСМ) із

магнітним кобальтовим зондом (NSG01/Co) – для підтвердження магнітних властивостей наночасток Fe_3O_4 та NiFe_2O_4 .



Рис. 2.10 Скануючий зондовий мікроскоп Solver PRO–М.

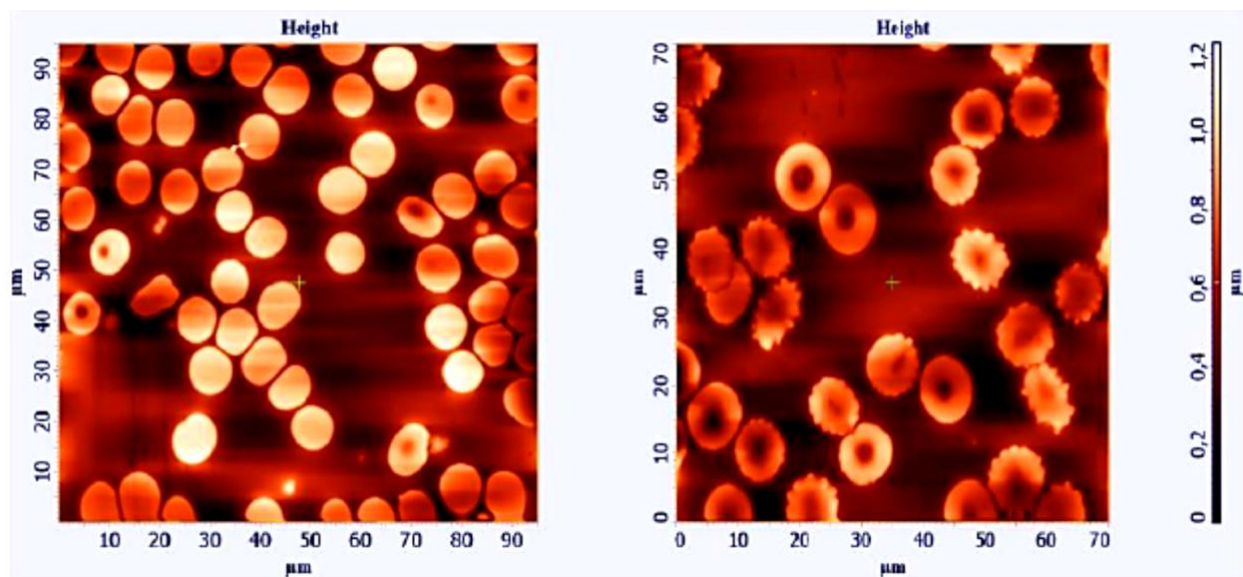
Використовувався напівконтактний режим сканування на першому проході, який є найбільш відповідним для вивчення нанорозмірних об'єктів, так як поєднує в собі мінімальний вплив на зразок та високе розділення. У напівконтактному режимі зонд збуджується гармонійним зовнішнім впливом. При цьому він знаходиться в контакті з поверхнею малий проміжок періоду своїх коливань, тим самим мінімізується вплив на зразок у порівнянні з контактним режимом. При роботі в даному режимі збуджувались вимушені коливання кантилевера поблизу резонансу з амплітудою порядку 10-100 нм. Кантилевер до поверхні підводиться таким чином, що б в нижньому напівперіоді коливань відбувався дотик поверхні зразка. Під час сканування зразка реєструвалась зміна амплітуди та фази коливань кантилевера. Взаємодія кантилевера з поверхнею в напівконтактному режимі складається з Ван-дер-Ваальсової взаємодії до якої під час дотику додається і пружна сила, яка діє на кантилевер зі сторони поверхні. Формування АСМ зображення поверхні в режимі коливання кантилевера відбувається наступним чином. За допомогою п'єзо-вібратора збуджувались коливання кантилевера з певною частотою, ця частота близька до резонансної частоти кантилевера, із встановленою амплітудою.

Таким чином, можемо констатувати, що напівконтактний режим найбільш придатний при роботі з частками слабо закріпленими на підкладці.

Магнітно-силовий метод належить до магнітно-силової мікроскопії. Завдяки їй можна проводити дослідження магнітних властивостей матеріалів у зовнішньому магнітному полі та без нього. При роботі у зазначеній методиці було використано магнітний кобальтовий (NSG01/Co) зонд, який покритий шаром феромагнітного матеріалу, його розміри, а відстань зонда до поверхні – 60 нм.

Під час МСМ дослідження поверхні зразків було використано двопрхідну методику. В кожній стрічці сканування відбувалося наступне – на першому проході реєструється АСМ зображення рельєфу в напівконтактному режимі. Потім зондовий датчик відводився від поверхні на відстань Z_0 та проводилось повторне сканування. Відстань Z_0 вибиралась таким чином, щоб сила Ван-дер-Ваальса була меншою, ніж сила магнітної взаємодії.

Аналіз еритроцитів за допомогою АСМ не виявив значущих відмінностей між групами з ЦД2 і без ЦД2 за кількістю еритроцитів, колірним показником і рівнем гемоглобіну. Однак у групі з ЦД2 встановлено підвищений гематокрит, більшу ширину розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), знижений середній корпускулярний об'єм (MCV) і середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) порівняно з контрольною групою (рис. 2.12). За результатами наших попередніх досліджень, зниження деформованості еритроцитів у хворих на ЦД2, виміряне методом АСМ, асоціювалося з підвищеною в'язкістю та жорсткістю клітин, що може бути пов'язано з накопиченням холестерину в мембранах еритроцитів і збільшенням співвідношення холестерин/фосфоліпіди.



А

В

Рис. 2.11. Еритроцити під АСМ:

А – здорової людини; Б – у пацієнтів з ЦД2 типу

Отримані дані свідчать про те, що великі області капілярного русла виявляються «вимкненими» з кровотоку та кисневого обміну, оскільки агрегати та ригідні еритроцити не здатні пройти через капілярне русло.

Вивчення ригідності еритроцитів методом АСМ дозволяє отримати інформацію про деформацію еритроцитів та її значення у розвитку мікроангіопатії при цукровому діабеті 2 типу.

Подальше вивчення ригідності еритроцитів може дозволити вибрати оптимальне медикаментозне лікування цієї патології.

2.7 Новітні методи візуалізації порушень кровопостачання нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Порушення кровопостачання нижніх кінцівок є однією з найсерйозніших проблем серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, зокрема через атеросклеротичне ураження магістральних артерій. Рання діагностика та ефективний моніторинг стану судин є ключовими для своєчасного втручання і запобігання важким ускладненням, таким як діабетична стопа та гангрена.

Сучасні методи візуалізації відкривають нові можливості для точного діагностування та контролю за лікуванням артеріальної недостатності.

Існують три основні методи візуалізації порушень кровопостачання нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом: ангіографія, ультразвукове дослідження (ультразвукова доплерографія) і МРТ, є незамінними [102].

Ангіографія, включаючи цифрову субтракційну ангіографію (DSA), є потужним діагностичним інструментом, який забезпечує високодетальні зображення кровоносних судин. Це корисно для оцінки ступеня та розташування артеріальних закупорок при порушеннях кровопостачання нижніх кінцівок. Під час ангіографії в кровотік вводять контрастний барвник, а рентгенівські зображення фіксують для візуалізації кровоносних судин. Ця процедура дозволяє клініцистам точно визначити розташування та ступінь тяжкості артеріальних обструкцій, що дозволяє їм планувати такі втручання, як ангіопластика або встановлення стента [144].

Доплерівське ультразвукове дослідження (УЗД) є неінвазивним методом візуалізації кровотоку в артеріях і венах, який використовує звукові хвилі для створення зображень у реальному часі. Ця методика дозволяє оцінити стенози, оклюзії та аномалії кровотоку, що є ключовим для ранньої діагностики судинних ускладнень, таких як артеріальна недостатність нижніх кінцівок (АННК) і венозний тромбоз. УЗД відіграє важливу роль у виявленні порушень кровообігу в нижніх кінцівках у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), сприяючи своєчасному виявленню захворювання периферичних артерій (ЗПА) і плануванню реваскуляризації. Безпека, доступність і висока інформативність роблять доплерівське УЗД ефективним скринінговим методом для оцінки мікро- та макроциркуляторних порушень при ЦД2 [138]

Доплерівське ультразвукове дослідження (ДУЗД) – це метод візуалізації з чутливістю 85-90 % і специфічністю >95 % для виявлення артеріального стенозу >50 % [66], тому він показаний як метод першої лінії для підтвердження діагнозу ЗАНК. ДУЗД є простим і неінвазивним методом, який забезпечує анатомічну та гемодинамічну оцінку судин, а також здатний

оцінити якість вен для процедур шунтування. Крім того, це тест вибору для планового спостереження після реваскуляризації. Крім того, перевірка значною мірою залежить від досвіду оператора, тому хороша підготовка є обов'язковою. Крім того, ДУЗД не може забезпечити точну топографічну діагностику порівняно з іншими методами, такими як комп'ютерна томографічна ангіографія, магнітно-резонансна ангіографія та цифрова субтракційна ангіографія (яка все ще вважається золотим стандартом для діагностики ДУЗД). Такі візуалізаційні тести досліджують дорожню карту всієї судинної системи, тому їх слід враховувати під час передопераційної обробки. Тим не менш, існують певні обмеження для перших методів через можливість артефактів, особливо за наявності кальцинованих бляшок, які досить часто зустрічаються у пацієнтів з діабетом.

MPT пропонує безрадіаційну альтернативу ангіографії для оцінки судинної системи. MPT надає комплексні та детальні зображення як м'яких тканин, так і судинних структур, що робить його особливо цінним для діагностики судинних аномалій у пацієнтів з цукровим діабетом, які можуть мати вищий ризик ускладнень на нижніх кінцівках. MPT дозволяє візуалізувати кровоносні судини, виявити ділянки стенозу або закупорки, а також оцінити загальний стан судинної системи. Крім того, MPT можна поєднувати з контрастними речовинами для покращення видимості кровоносних судин, що ще більше підвищує діагностичну точність [98].

Одним з новітніх підходів є термографія, яка набирає популярності як неінвазивний метод оцінки порушень кровопостачання.

Термографія – це метод діагностики, заснований на вимірюванні і візуалізації температурного розподілу на поверхні тіла. Застосування тепловізорів у медичній практиці дозволяє проводити обстеження пацієнтів без необхідності інвазивного втручання, що робить цей метод надзвичайно цінним для діагностики порушень кровообігу, зокрема у пацієнтів з цукровим діабетом [93, с.15].

При порушенні кровопостачання, особливо внаслідок атеросклеротичних змін, відбувається локальне зниження температури уражених ділянок тіла через зменшення кровотоку. Це зниження можна зафіксувати за допомогою термографії, що дозволяє точно визначити області з ішемією або гіпоксією на ранніх етапах. У пацієнтів із цукровим діабетом, де ризик ураження артерій нижніх кінцівок значно вищий, термографія стає ефективним інструментом як для первинної діагностики, так і для моніторингу результатів лікування.

Новітні розробки у галузі термографії дозволяють значно підвищити точність цього методу. Застосування сучасних тепловізорів із високою роздільною здатністю, таких як «FLIR», з інтегрованими програмними продуктами «FLIR ONE» та «FLIR ONE PAINT», забезпечує можливість не лише фіксації температурних змін, а й їх глибокого аналізу. Дослідження з використанням цих технологій демонструють високу ефективність у визначенні ступеня артеріальної недостатності нижніх кінцівок, що дозволяє коригувати лікувальні заходи для досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Особливістю цього підходу є неінвазивність та швидкість обстеження, що дозволяє без додаткового навантаження на пацієнта отримати дані про стан кровопостачання. Крім того, термографія дозволяє відстежувати динаміку змін, що є важливим для контролю за результатами лікування. Наприклад, після реваскуляризації або медикаментозної терапії можна оцінити, наскільки покращилось кровопостачання ураженої ділянки нижньої кінцівки, що підтверджується нормалізацією температурного режиму.

Термографія як метод дослідження була відома в Україні ще з 1980-х років, коли академіки А.Ф. Возіанов та Л.Г. Розенфельд розробили та впровадили цей підхід для клінічного використання. Проте розвиток інших методів візуалізації, таких як магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія, призвели до зниження інтересу до термографії [2, с.80]. Однак з появою

сучасних тепловізорів та нових програмних продуктів термографія знову привертає увагу як перспективний інструмент для діагностики.

В останні роки інститут фізики напівпровідників ім. В.Е. Лошкарьова НАН України розробив термограф із матричним фотоприймачем, що дозволяє значно підвищити точність термографічних досліджень. Це відкриває нові можливості для застосування термодіагностики у різних галузях медицини, включаючи судинну хірургію та діабетологію.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу порушення кровопостачання нижніх кінцівок часто розвиваються на фоні атеросклерозу. Це призводить до ішемічних уражень, які в разі несвоєчасної діагностики можуть спричинити гангрену або інші важкі ускладнення. Термографія дозволяє точно і на ранніх стадіях виявляти ділянки з порушенням кровообігу, що дає можливість лікарям вчасно втручатися і коригувати терапію.

Особливо ефективною термографія є в контексті моніторингу результатів лікування. Оскільки цей метод дозволяє оцінювати стан кровопостачання безпосередньо після лікувальних заходів, він стає важливим інструментом для оцінки ефективності як хірургічних, так і консервативних методів терапії.

Термографія є перспективним методом неінвазивного обстеження пацієнтів із порушеннями кровопостачання нижніх кінцівок, особливо у випадках, пов'язаних із цукровим діабетом 2 типу. Сучасні тепловізори дозволяють підвищити точність і ефективність цього методу, що робить його важливим інструментом у діагностиці та контролі за результатами лікування пацієнтів із артеріальною недостатністю. Розвиток технологій та нові досягнення в галузі термографії відкривають нові перспективи для клінічної медицини та забезпечують додаткові можливості для покращення якості життя пацієнтів.

З огляду на потенціал термодіагностики, вважаємо доцільним її використання в діагностиці та моніторингу ефективності лікування пацієнтів

із атеросклеротичними ураженнями магістральних артерій нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету.

2.8. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичний аналіз даних проводився з використанням програмного забезпечення Statistica for Windows версії 10.0 (StatSoft Inc., США) та Epi Info 2000 версії 3.3.2 (CDC, США). Для оцінки достовірності різниць між групами застосовували t-критерій Стюдента для параметричних даних із нормальним розподілом. Різниці вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Для показників із ненормальним розподілом використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні.

Міру залежності між змінними оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена для даних із ненормальним розподілом. Кількісні показники з нормальним розподілом подавалися у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників із ненормальним розподілом використовували медіану та міжквартильний розмах ($Q1-Q3$) як міри центральної тенденції та розсіювання відповідно (Altman, 1991). Дискретні величини представлено у вигляді абсолютних частот і відсотків від загальної кількості спостережень.

Оцінка ефективності лікування базувалася на аналізі клінічних результатів із розрахунком абсолютного ризику (AR), відносного ризику (RR), абсолютного зменшення ризику (ARR), відносного зменшення ризику (RRR) та відношення шансів (OR). Для RR і OR визначали 95% довірчі інтервали (ДІ) та критерії статистичної значущості ($p < 0,05$). Аналіз проводився з урахуванням дворічного періоду спостереження.

РОЗДІЛ 3. ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ II ТИПУ

3.1. Анатомо-фізіологічне обґрунтування реваскуляризації нижньої кінцівки при цукровому діабеті 2-го типу

Визначення показань до реваскуляризації нижніх кінцівок у пацієнтів із атеросклеротичним ураженням магістральних артерій на тлі цукрового діабету II типу є одним із ключових питань сучасної ангіохірургії. Складність цієї проблеми обумовлена поєднанням макроангіопатії, мікроангіопатії та нейропатії, що характерно для даної категорії пацієнтів, а також високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень.

При розробці показань до реваскуляризації нами враховувались наступні фактори:

1. Прогноз стану кінцівки та хворого при продовженні консервативного лікування. Оцінювались темпи прогресування ішемії, наявність критичної ішемії, загроза втрати кінцівки та вплив ішемічного процесу на загальний стан організму.

2. Наявність місцевих ознак операбельності, що включають оцінку стану дистального русла, можливості створення адекватного відтоку та збереження життєздатності тканин кінцівки.

3. Ступінь ризику виконання хірургічного втручання, незалежно від захворювання периферичних артерій, з урахуванням коморбідної патології, насамперед з боку серцево-судинної системи.

4. Реалістичність очікувань пацієнта щодо результатів хірургічного втручання та співвідношення потенційної користі з ризиками операції.

Протипоказання до реконструктивних втручань

У 9 хворих основної групи реконструктивні хірургічні втручання не виконувались через наявність абсолютних протипоказань. Відмова від виконання операції на судинах була обумовлена наступними факторами:

- незворотні зміни тканин кінцівки з розвитком некрозу та гангрені на значній площі;
- розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, коли організм не справляється з детоксикацією навіть при використанні медикаментозної підтримки;
- дифузне ураження судин відтоку, підтверджене даними ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) або ангіографії;
- декомпенсація супутніх захворювань, що створює неприйнятний високий операційний ризик.

Одним із основних визначальних факторів операбельності у даної категорії пацієнтів є стан дистального судинного русла, тобто прохідність артерій нижче оклюзії. Дифузне ураження судин відтоку є абсолютним протипоказом до виконання відкритої реваскуляризації, оскільки не забезпечує можливості створення адекватного кровотоку після відновлення прохідності проксимального сегмента.

В усіх випадках остаточне рішення про виконання класичних методів судинної реконструкції приймалось тільки після інтраопераційної ревізії судин відтоку та оцінки ретроградного кровотоку.

Оцінка операційного ризику

Операційний ризик визначається комплексною оцінкою змін, притаманних атеросклеротичному ураженню на тлі цукрового діабету 2-го типу, а також характером коморбідних захворювань. Зменшення операційного ризику можливе при дотриманні наступних умов:

- своєчасна діагностика з використанням сучасних методів візуалізації судинного русла;
- ретельна передопераційна підготовка, що включає корекцію метаболічних порушень, стабілізацію супутньої патології та оптимізацію функціонального стану серцево-судинної системи;
- правильний вибір методу хірургічного лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

Патофізіологічні особливості реваскуляризації при цукровому діабеті 2-го типу

Розвиток патологічного процесу в тканинах залежить не тільки від ступеня ураження магістральних артерій, а й від залучення в процес системи мікроциркуляції. При цукровому діабеті 2-го типу спостерігається поєднане ураження артерій різного калібру, що призводить до розвитку незворотних змін у тканинах навіть після успішної реваскуляризації магістрального русла.

Особливу увагу слід приділяти оцінці функціонального стану серцево-судинної системи. Реваскуляризація кінцівки створює додаткове навантаження на міокард через відновлення кровотоку в ішемізованій кінцівці, що може призвести до декомпенсації латентної серцевої недостатності. Нехтування цим фактором може призвести до гострих кардіоваскулярних ускладнень навіть після технічно бездоганно виконаної операції.

Для ілюстрації вищевикладеного наводимо клінічний випадок.

Хворий Р., 67 років (історія хвороби № 811, 2020 р.). Скарги при госпіталізації: біль у правій нижній кінцівці в спокої, переміжна кульгавість на відстані 10–15 метрів.

Анамнез захворювання: страждає на цукровий діабет 2-го типу протягом 15 років, декомпенсований протягом останніх кількох років. Близько 10 років тому з'явилися обмеження у ходьбі, спочатку у вигляді швидкої втомлюваності, згодом розвинулась класична симптоматика переміжної кульгавості. Два місяці тому дистанція безбольової ходьби зменшилась із 250 метрів до 50 метрів. Протягом останніх двох тижнів різко прогресувало погіршення стану – дистанція ходьби скоротилась до 10–15 метрів, з'явився біль спокою в м'язах гомілки, що посилювався у горизонтальному положенні та вночі.

Об'єктивне дослідження: кінцівка тілесного кольору, температура збережена. При пальпації визначається пульсація на стегновій артерії в паховій ділянці. Пульсація на підколінній артерії, артеріях гомілки та стопи не визначається.

Ангіографія: оклюзія проксимального відділу поверхневої стегнової та гирла глибокої артерії стегна. Дистальніше дослідженої ділянки просвіт артерії збережений, дистальне русло прохідне.

Функціональні дослідження:

- ЕКГ: дифузні склеротичні зміни міокарду, блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, ознаки зниження скоротливої здатності міокарду;
- Ехокардіографія: зниження хвилинного об'єму серця на 47%;
- Ультразвукова доплерографія: зниження об'ємної швидкості кровотоку в правій нижній кінцівці на 77%.

Хірургічне втручання (протокол № 138): виконано тромбendarтеректомію з гирла глибокої артерії стегна та проксимального відділу поверхневої стегнової артерії протягом 13 см. Дистальний кровотік після реконструкції оцінено як задовільний. Цілісність артерії відновлено шляхом накладання аутовенозної латки. Інтраопераційно після завершення реконструкції відмічено відновлення пульсації на артеріях гомілки та стопи.

Післяопераційний період: на 4-у добу після операції, на тлі умовного благополуччя та задовільної прохідності реконструйованого сегмента, виник гострий інфаркт міокарду, що призвів до летального наслідку.

Даний випадок демонструє недооцінку кардіального ризику при плануванні реваскуляризації. Незважаючи на технічно успішно виконану операцію та відновлення кровотоку в кінцівці, різке збільшення навантаження на міокард у пацієнта зі зниженим серцевим резервом (зниження хвилинного об'єму на 47%, дифузні склеротичні зміни, порушення провідності) призвело до гострої коронарної недостатності. Це підкреслює необхідність ретельної оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та, можливо, вибору альтернативної хірургічної тактики (ендоваскулярного втручання, етапного лікування) у пацієнтів з обмеженим кардіальним резервом.

Пацієнти з ЦД 2-го типу мають комплексні порушення кровопостачання нижніх кінцівок, що обумовлені поєднанням кількох патофізіологічних механізмів:

- атеросклеротичне ураження магістральних артерій з переважною локалізацією у дистальних сегментах;
- діабетична мікроангіопатія з потовщенням базальної мембрани капілярів та порушенням мікроциркуляції;
- хронічний запальний процес судинної стінки з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів;
- оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція;
- діабетична нейропатія, що маскує больовий синдром та призводить до пізньої діагностики критичної ішемії.

Додаткові фактори ризику, такі як похилий вік, куріння, артеріальна гіпертензія, тривалий перебіг діабету з недостатнім контролем глікемії, наявність діабетичної ретинопатії та попередня історія серцево-судинних захворювань, значно погіршують прогноз для таких пацієнтів як щодо збереження кінцівки, так і щодо виживання в періопераційному періоді.

Таким чином, при плануванні реваскуляризації важливо враховувати ці патофізіологічні фактори, щоб максимально знизити ризик ускладнень та забезпечити ефективне відновлення кровопостачання.

3.2 Покази до реваскуляризації при порушеннях кровопостачання нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2-го типу

На підставі аналізу результатів лікування пацієнтів основної групи нами було розроблено диференційований підхід до визначення показань для реваскуляризації нижніх кінцівок. При виборі показань до реваскуляризації ми враховували та зважували наступні критерії: клінічний перебіг захворювання з урахуванням наявності коморбідного цукрового діабету та пов'язаних з ним порушень мікроциркуляторного русла; загальну операбельність пацієнта; дані інструментальних методів дослідження судинного русла; доступність адекватних матеріалів та інструментів для виконання судинної реконструкції.

Для стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості ішемії в нашому дослідженні ми використовували класифікацію Фонтейна-Покровського,

модифіковану з урахуванням особливостей перебігу захворювання при цукровому діабеті 2-го типу.

У пацієнтів без цукрового діабету (група порівняння) ми дотримувались класичних показань до реваскуляризації. При першій стадії захворювання виконання реконструктивних втручань на судинах ми вважали недоцільним, оскільки компенсаторні механізми забезпечували адекватне кровопостачання кінцівки при звичайній фізичній активності.

При стадії Па (дистанція безбольової ходьби понад 200 метрів) нами призначалось медикаментозне лікування, що включало антиагреганти, статини, препарати для корекції метаболічних порушень. Моніторинг ефективності консервативної терапії проводився щоквартально.

При стадії Пб (дистанція безбольової ходьби менше 200 метрів), коли виникала загроза прогресування захворювання з переходом у критичну ішемію, ми вважали показаним детальне вивчення ангіоархітекτονіки та стану артерій, які забезпечують кровопостачання нижніх кінцівок. Для цього виконувались ультразвукове дуплексне сканування, а при необхідності – ангіографія або комп'ютерна томографія з контрастуванням.

При III та IV стадіях (більш у спокої та наявність трофічних розладів) реваскуляризація розглядалась нами як необхідна умова збереження кінцівки. Проте критично важливим вважали своєчасність виконання втручання – до розвитку незворотних змін у тканинах кінцівки та появи негативного впливу продуктів ішемії на функцію інших органів і систем організму.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу ми виявили, що клінічна картина часто не відповідає реальному ступеню ішемії через наявність діабетичної нейропатії. У 23 (18,7%) хворих основної групи больовий синдром був слабо виражений або відсутній навіть при наявності критичної ішемії. Це обумовило необхідність більш ранньої інструментальної діагностики у таких пацієнтів незалежно від клінічної стадії захворювання.

Поняття загальної операбельності в нашому дослідженні включало оцінку наявності супутніх захворювань, які розглядались як фактори ризику

та впливали на вибір методу знеболення, перебіг періопераційного та післяопераційного періодів.

Ішемічна хвороба серця виявлена у 87 (70,7%) пацієнтів основної групи та розглядалась нами як один із найбільш значущих факторів ризику. У 12 (9,8%) пацієнтів в анамнезі був перенесений інфаркт міокарду. Усім пацієнтам з ІХС проводилась передопераційна корекція антиангінальної терапії, оптимізація серцевої діяльності для мінімізації ризику періопераційних кардіальних ускладнень. У 5 випадках при нестабільній стенокардії реваскуляризація кінцівки відкладалась до стабілізації коронарного кровотоку.

Порушення мозкового кровообігу в анамнезі виявлені у 34 (27,6%) пацієнтів. Гострі порушення мозкового кровообігу давністю менше 6 місяців ми розглядали як протипоказання до планової реваскуляризації. У таких випадках виконувались лише невідкладні втручання при загрозі втрати кінцівки після консультації невролога та стабілізації неврологічного статусу.

Хронічна хвороба нирок діагностована у 56 (45,5%) пацієнтів основної групи. При швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м² (стадія ХХН 4-5) ми віддавали перевагу ендоваскулярним методам реваскуляризації з мінімальним використанням контрастних препаратів, або відкритим втручанням без необхідності ангіографії. У 3 пацієнтів, які перебували на програмному гемодіалізі, реваскуляризація виконувалась у день, що не збігався з сеансом діалізу.

Артеріальна гіпертензія, виявлена у 98 (79,7%) пацієнтів основної групи, розглядалась нами як фактор, що підвищує ризик реваскуляризації та збільшує періопераційну летальність. Усім пацієнтам проводилась корекція антигіпертензивної терапії з досягненням цільових рівнів артеріального тиску до виконання втручання.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки виявлена у 18 (14,6%) пацієнтів. При загостренні виразкової хвороби планові втручання відкладались до досягнення ремісії. У періопераційному періоді ми

призначали інгібітори протонної помпи для профілактики виразкових кровотеч, особливо на тлі застосування антикоагулянтної терапії.

Ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) діагностовано у 47 (38,2%) пацієнтів та розглядалось як відносний фактор ризику при трансабдомінальному доступі. У таких випадках ми віддавали перевагу стегново-дистальним реконструкціям або ендоваскулярним втручанням.

Хронічні обструктивні захворювання легень виявлені у 29 (23,6%) пацієнтів. Знижена функція легень також розглядалась як відносне протипоказання до трансабдомінального доступу через ризик респіраторних ускладнень у післяопераційному періоді.

У нашому досвіді наявність супутніх захворювань не була абсолютним протипоказанням до реваскуляризації. Завдяки адекватній передопераційній підготовці у 118 (96,0%) випадках вдалось досягти операбельності пацієнтів.

Онкологічні захворювання виявлені у 7 (5,7%) пацієнтів. На нашу думку, наявність злоякісної пухлини не повинна перешкоджати реваскуляризації нижньої кінцівки, особливо при критичній ішемії, оскільки збереження функції кінцівки є важливим компонентом паліативної допомоги.

Вік пацієнтів в нашому дослідженні коливався від 48 до 83 років (середній вік $67,4 \pm 8,2$ роки). Ми не розглядали похилий вік як абсолютне протипоказання до реваскуляризації. При виборі показань до втручання більш важливим вважали біологічний, а не календарний вік, тобто функціональний стан органів і систем організму.

Сучасні методики реваскуляризації дозволяють відновити кровотік по магістральних артеріях як відкритими, так і ендоваскулярними методами. У нашому дослідженні метод реваскуляризації обирався індивідуально з урахуванням анатомічних особливостей ураження, загального стану пацієнта та доступності необхідного обладнання.

Основною метою реваскуляризації в нашій практиці було відновлення магістрального кровотоку до рівня колатеральних судин, принаймні до глибокої артерії стегна, яка функціонує як природній стегново-підколінно-

гомільковий шунт. Враховуючи особливості ураження магістральних артерій при атеросклерозі на тлі цукрового діабету II типу, основними вимогами до реваскуляризації ми вважали: мінімальну травматичність та тривалість втручання при забезпеченні адекватної корекції кровопостачання кінцівки.

Ендартеректомію виконували при ізольованих, сегментарних, обмежених протягом оклюзії, частіше протягом основного стовбура чи у місці розгалуження. Частіше застосовували відкриту чи напіввідкриту ендартеректомію і то тільки з гирла бокових гілок, в тому числі із глибокої артерії стегна використовували закриту ендартеректомію. Еверсійна ендартеректомія виконувалась шляхом вивертання стінок артерії, вивільняючи оклюзуючий агент (атеросклеротичну бляшку). Аорто- чи здухвинно-стегнове шунтування застосовували при розповсюджених закупорках термінального відділу черевної аорти та здухвинних артерій.

При вираженому кальцинозі, та у випадку розширення буфуркації аорти, високому ураженні її термінального відділу найбільш доцільним вважали виконання резекції аорти з та протезування протезом. У випадках одностороннього ураження здухвинного сегменту віддавали перевагу односторонньому шунтуванню протезом чи веною, а у випадках підвищеного ризику хірургічного втручання вважаємо за доцільне застосування стегново-стегнового надлобкового шунтування. При ураженні стегново-підколінного та периферичного сегменту артерій операцією вибору вважаємо аутовенгозне шунтування. Застосовуємо два види шунтуючих втручань веною: з реверсією вени та без неї, тобто ортоградним способом. Застосовані нами методи ортоградного шунтування включали в себе як «in situ» тобто без виділення з ложа, із закритим розрушенням венозних клапанів із застосуванням спеціального інструментарію та раніше виділеним трансплантатом з попередньо висіченими венозними клапанами. У випадку відсутності аутовени з адекватними параметрами, в тому числі і при повторних реконструктивних операціях на судинах в якості шунта застосовували синтетичні аллопротези.

Як правило, застосовували ізольовано синтетичний шунт при хірургічних втручаннях вище щілини колінного суглобу застосовували суто протез, а при шунтуючих втручаннях нижче колінного суглобу застосовували комбінований шунт із синтетичного матеріалу та ділянки аутовени. Це давало можливість накладати анастомоз із гомілковими артеріями більш адекватно.

Враховуючи характерні особливості ураження артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (багаторівневе ураження), при ураженні аорто-стегнового та стегново-підколінного сегментів виконували відновлення прохідності аорто-стегнового сегменту із реконструкцією чи включенням у кровотік системи глибокої артерії стегна, як природнього стегново-підколінного шляху кровопостачання кінцівки. У хворих із дифузним ураженням судин стегново-підколінного та периферичного сегментів, при наявності загальних протипоказів до великих реконструктивних втручань з сумнівним результатом, вважали за доцільне виконувати реконструктивні втручання на глибокій артерії стегна. В цих випадках операцію розглядали як альтернативу стегново-підколінному шунтуванню, що дозволяє зберегти кінцівку.

У останні десятиліття рентгенангіохірургія активно впроваджується в клінічну практику для відновлення кровопостачання нижніх кінцівок у пацієнтів із АННК на тлі цукрового діабету 2 типу. Ендоваскулярні методи, такі як ангіопластика та стентування, дозволяють покращити кровообіг, зменшити ризик ампутацій і зберегти функціональну рухливість кінцівок, що сприяє підвищенню якості життя пацієнтів. Ці методи є особливо цінними для хворих із діабетичною макроангіопатією, забезпечуючи мінімально інвазивне втручання та зниження ризику ускладнень порівняно з відкритими хірургічними операціями.

Також, в силу обставин, неможливості виконання реконструктивних втручань, на магістральних та колатеральних системах кровопостачання кінцівки у хворих на цукровий діабет 2-го типу застосовуємо методи клітинної трансплантації.

При наявності ішемічних уражень тканин нижніх кінцівок (виразок, некрозів, гангрени пальців або стопи) у хворих на цукровий діабет 2 типу з АННК у більшості випадків виконували «економні» ампутації (наприклад, резекція пальців або частини стопи) одразу після ендovasкулярного чи відкритого судинного втручання для відновлення кровопостачання. У разі сухої гангрени пальців перевагу надавали тактиці спостереження з динамічним контролем стану тканин. Показаннями до первинної ампутації кінцівки (високої ампутації на рівні гомілки або стегна) вважали поширення гангрени на гомілку, розвиток лімфангіїту чи лімфаденіту, а також обширну зону ішемії з незворотними змінами тканин, що становлять загрозу для життя пацієнта та знижують ефективність судинної реконструкції.

Економні ампутації на стопі та некректомії виконані у 6 пацієнтів.

Отже, лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2-го типу проводили у відповідності із загальними принципами ангіохірургії та сучасних досягнень медичної науки на теперішній час, та з урахуванням супутніх захворювань, знижених резервних та компенсаторних можливостей організму.

Нами виконано 49 реконструктивних хірургічних втручань при ураженні аорто-стегового сегменту. Беручи до уваги характерні для атеросклеротичного ураження біфуркацій судин, відзначене у 19 (12,92 %) хворих, а також проксимального сегменту глибокої артерії стегна, котре мало місце у 14 (9,52%) пацієнтів, у 3 (2%) випадках була проведена додаткова реконструкція основних шляхів відтоку (проксимального відрізка поверхневої стегової артерії у 5 (3,4%) та глибокої артерії стегна у 8 (5,44%). Характер виконаних відновних операцій при переважному ураженні аорто-стегового сегменту артерій надано у табл. 3.1. Як видно з таблиці, перевагу віддавали операціям шунтування, як менш травматичним та тривалим, виконаним у 49 (33,4%).

Таблиця 3.1

Характер виконаних реконструктивних втручань при ураженні аорто-стегнового сегмента

Методика операції	Кількість	Реконструктивних втручань
Ендопротезування	5	3,4 %
Одноосне шунтування	14	9,52 %
Біфуркаційне шунтування	19	12,92 %
Біфуркаційне аломінування	8	5,44 %
Підключичне шунтування	3	2 %
Всього	49	33,4 %

Відсотковий показник реконструктивних втручань при ураженні аорто-стегнового сегмента відображено на рис. 3.2.

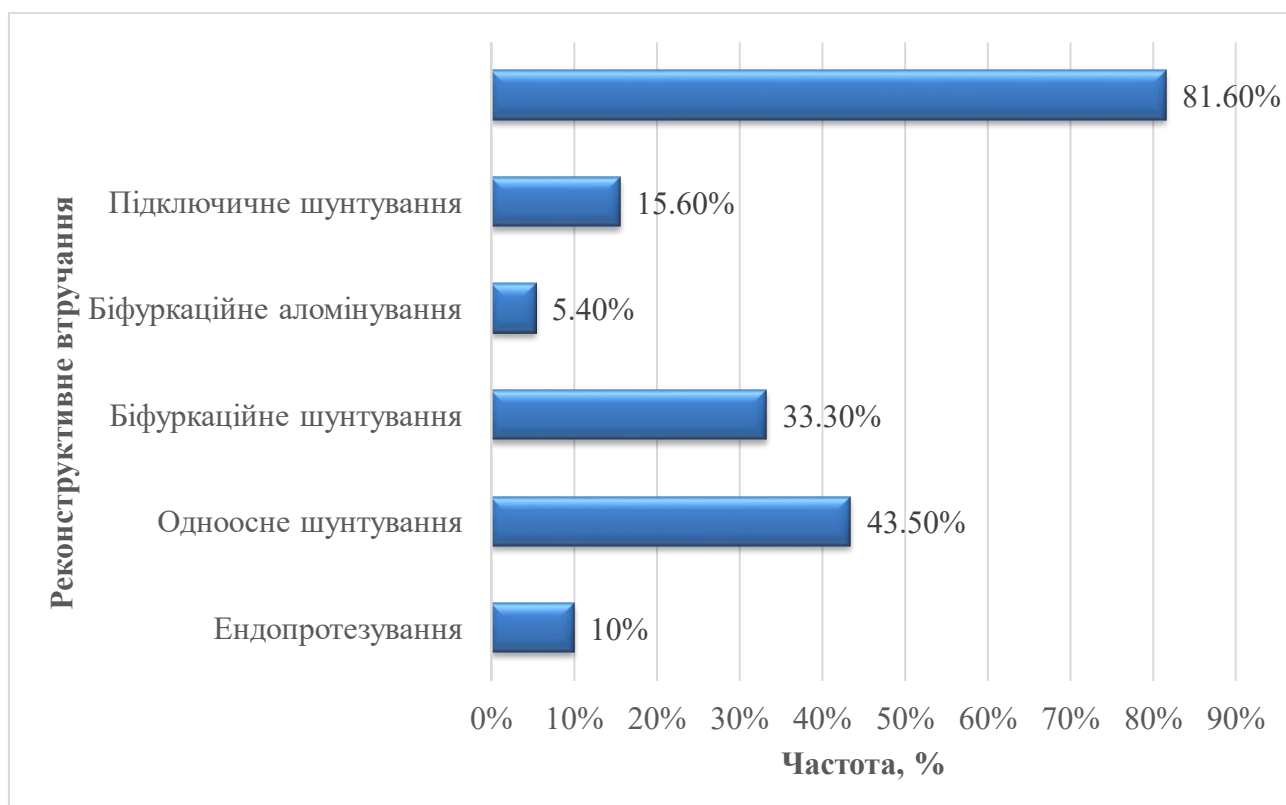


Рис. 3.2 Реконструктивні втручання при ураженні аорто-стегнового сегмента, %

При розповсюджені характері ураження, залученні в процес біфуркації черевного відділу аорти, загальної внутрішньої здухвинної артерій у 20 хворих виконано аорто-стегнове біфуркаційне аллопротезування. У двох

пацієнтів, у зв'язку з виразним кальцинозом, розвитком формуючої аневризми в ділянці біфуркації аорти, виконана операція протезування.

У якості пластичного матеріалу для реваскуляризації використано синтетичні протези Vascutek Gelweave (поліестер з гелевою просочкою, Terumo Aortic, діаметром 16/22 мм для біфуркованих шунтів) та Gore-Tex (розширений політетрафторетилен ePTFE, W. L. Gore & Associates, діаметром 18/12 мм для таперних байпасів), що забезпечують високу тромборезистентність і патентність >80% через 1 рік.

Для виділення біфуркації черевного відділу аорти та її термінального відрізка застосовували заочеревинний доступ (РИС) як менш травматичний. При цьому, як виявилось, цей доступ дозволяє виконати реконструктивне втручання на біфуркації аорти та здухвинних артеріях і не викликає травми кишківника, його парезу в післяопераційному періоді, не обмежує участь м'язів черевної стінки у акті дихання, дозволяє більш активно вести післяопераційний період. Дані обставини свідчать про певні переваги застосування заочеревинного доступу до судин заочеревинного простору. Так, за даними 27 застосування заочеревинного доступу дозволяє знизити післяопераційну летальність майже на 21%, особливо у пацієнтів старших вікових груп, та зменшення виникнення перитоніту у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу. Резекцію біфуркації черевного відділу аорти з аорто-стегновим протезуванням поєднували із напіввідкритою ендартеректомією з проксимального відділу аорти та стегнових судин. Дистальний анастомоз в усіх випадках накладали по типу кінець протезу в бік артерії.

Для реконструктивного втручання на біфуркації черевного відділу аорти та здухвинних артеріях у хворих на ЦД2 з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок застосовували заочеревинний доступ (РИС). Цей метод є менш травматичним порівняно з трансабдомінальним доступом, оскільки не викликає травми кишківника, його парезу в післяопераційному періоді, не обмежує участь м'язів черевної стінки в акті дихання та сприяє активному веденню післяопераційного періоду. Дані обставини свідчать на користь

застосування заочеревинного доступу. Також, виконання заочеревинного доступу, за даними 27 хірургічних втручань, дозволило знизити післяопераційну летальність на 21% у пацієнтів старшого віку та зменшує ризик перитоніту у хворих на ЦД2.

Реконструкцію біфуркації аорти виконували з аорто-стегновим протезуванням, використовуючи синтетичні протези на основі розширеного полі-тетрафторетилену (Vascutek Gelweave, діаметром 16/22 мм), поєднуючи з напіввідкритою ендартеректомією проксимального відділу аорти та стегнових артерій. Дистальний анастомоз у всіх випадках накладали за типом «кінець у бік» для забезпечення оптимального кровотоку та зниження ризику рестенозу.

У 12 пацієнтів знадобилось виконання ендартеректомії з гирла глибокої артерії стегна та проксимального відділу поверхневої стегнової артерії.

З метою ілюстрації наводимо наступне спостереження.

Пацієнт Т., 68 років, історія хвороби № 65124 за 2019 рік. Діагноз: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, синдром Леріша, цукровий діабет 2-го типу (ступінь компенсації), ішемія III стадії за Фонтейном. 17 січня 2019 року виконано ревізію загальних стегнових артерій, проксимальних відділів глибокої та поверхневої стегнових артерій, а також термінального відділу черевної аорти. Під час операції виявлено атеросклеротичне ураження біфуркації аорти з щільними кальцинованими бляшками, а також закупорку біфуркації аорти та здухвинних артерій. Після виділення та взяття на трималки вище місця закупорки та нижче відходження ниркових артерій, аорта була перетиснута і пересічена. Отримано задовільний дистальний кровотік. Накладено анастомоз між судинним протезом та проксимальною частиною аорти. Бранші протеза виведені заочеревинно на стегна. Після артеріотомії та виконання ендартеректомії із загальної стегнової артерії та гирла глибокої артерії стегна з обох сторін, виконано накладання анастомозу між браншею протезу та артерією за типом «кінець протезу в бік артерії». Шви герметичні.

Для виділення термінального відділу черевної аорти застосовано заочеревинний доступ, тоді як для виділення стегнових артерій використано

латеральний доступ у верхній третині стегна. Пульсація визначається на всіх сегментах артерій, за винятком передніх гомілкових артерій.

При ураженні здухвинних артерій з обох сторін виконали аорто-стегнове біфуркаційне шунтування у 75 хворих. З метою попередження виникнення синдрому обкрадання в 4 випадках при закупорці аорто-стегового сегменту з однієї сторони та субтотального стенозування з іншої виконали аорто-стегнове біфуркаційне шунтування.

В усіх випадках виділяли термінальний відділ черевної аорти через заочеревинний доступ а загальну стегову – через латеральний доступ до стегових артерій. Аортотомію виконували нижче відходження нижньої брижової артерії а стегові артерії через латеральний доступ у пахових ділянках. Після оцінки центрального кровотоку виконували аорто-стегнове шунтування протезом із накладанням проксимального анастомозу пот типу кінець протезу в бік аорти. Ліву браншу протеза проводили зі сторони розрізу черевної стінки в ліву пахову область, другу проводили в праву пахову область через довгий через довгий заочеревинний тунель. Ця маніпуляція проводиться наосліп з використанням круглих затискачів та пальця. При обережному виконанні цієї маніпуляції ризик пошкодження навколишніх тканин та органів – мінімальний. В подальшому виконували кінце-боковий анастомоз із стеговою артерією з обох боків. Через заочеревинний доступ одночасно із реконструктивним втручанням у 7 пацієнтів виконана поперекова симпатектомія. Вважаємо за доцільне виконання даної операції при мультифокальному ураженні артеріального русла нижньої кінцівки.

При мультифокальному атеросклеротичному ураженні, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу відновлення кровопостачання в аорто-стеговому сегменті в включенням в кровотік лише глибокої артерії стегна, як правило, приводить до бажаного результату. В той же час симптом переміжної кульгавості зберігається, але в достатній для здійснення життєвих потреб пацієнта.

Важливим моментом при виконанні реваскуляризації важливу роль відіграє стан судин нижче оклюзії: відповідність можливості справитись судинами відтоку з відновленим об'ємом крові, що надходила. Важливим моментом було формування дистального анастомозу найбільш здатним прийняти відповідний об'єм кровотоку. В протилежному випадку це призводить до раннього тромбозу реконструйованої ділянки.

Для ілюстрації наводимо наступний випадок: пацієнт П., 66 років, історія хвороби № 1327. Діагноз: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, атеросклеротична оклюзія здухвинних артерій. Ступінь ішемії обох нижніх кінцівок – II-III стадія. Цукровий діабет 2-го типу (під контролем). 24 березня 2020 року виконано хірургічне втручання: аорто-стегнове біфуркаційне аллошунтування. Діаметр банш протезу становив 9 мм, що відповідає діаметру загальних стегнових артерій. При ревізії цих артерій відзначено помірно виражений атеросклеротичний процес, що стенозує просвіт гирл поверхневої та глибокої стегнових артерій. Однак виконати ендартеректомію не вдалося через наявність атероматозної виразки в ділянці біфуркації праворуч.

Дистальні анастомози були сформовані за типом «кінець анастомозу в бік артерії». Через 12 годин після операції стався тромбоз шунта праворуч. 25 березня 2020 року виконано повторне хірургічне втручання: ревізія анастомозу праворуч, тромбектомія з правої банші протезу та реконструкція дистального анастомозу шляхом розширення зони анастомозу дистальніше з переходом на глибоку та поверхневу стегнову артерію. Розширення зони анастомозу на глибокій артерії стегна здійснено шляхом вшивання вставки з стінки протезу, а на поверхневій стегновій – за рахунок протезу. Утворився анастомоз у вигляді ластівкового хвоста.

Післяопераційний період пройшов успішно. Пацієнта оглянули через 11 місяців: пульсація артерій на обох стегнах задовільна, обсяг ходьби – достатній для задоволення потреб.

За даною методикою було виконано 7 анастомозів у наших пацієнтів. Ускладнень у вигляді тромбозу не спостерігали.

Вибір методу реваскуляризації при багатосегментному ураженні магістральних артерій нижніх кінцівок в певній мірі залежить від стану прохідності судин нижче оклюзії, тобто шляхів відтоку та спроможності їх прийняти певний об'єм притоку не створюючи недопустимого опору. Важливе значення в реваскуляризації кінцівки має глибока артерія стегна. Так реваскуляризація через систему глибокої артерії стегна попередила розвиток гангрени кінцівки у 7 хворих та тільки у 3-х потребувалось додаткове виконання стегново-підколінного шунтування аутовеною нижче колінного суглобу. Сегментарні оклюзії здухвинного сегменту артерій протягом загальної та зовнішньої здухвинних артерій усували за рахунок ендартеректомії (13 операцій).

У випадку обмеженого ураження дистальної ділянки зовнішньої здухвинної артерії, яке як правило поєднувалось з ураженням загальної стегнової артерії виконували ретроградну ендартеректомію через доступ на стегні. Після усунення оклюзії та отримання задовільного проксимального кровотоку виконували напіввідкриту ендартеректомію із загальної стегнової та глибокої артерії стегна. Ця методика використана нами у 4-х пацієнтів. У випадку ізолюваного ураження загальної здухвинної артерії у 3-х хворих виконана ендартеректомія. Цілісність артерії відновлена шляхом накладання аутовенозної латки.

Одностороннє аорто- чи здухвинно-стегнове шунтування синтетичним протезом виконано у 30 пацієнтів. У 13 з оперованих проксимальний анастомоз накладали з червеною аортою в місці переходу на загальну здухвинну артерію, а у 6 – із загальною здухвинною артерією. З них у 5 випадках, при ураженні гирла загальної здухвинної артерії, виконували її резекцію, відступивши 2 см від біфуркації аорти, після чого проводили ендартеректомію та накладали анастомоз за типом «кінець-в-кінець».

Усі маніпуляції виконували із заочеревинного доступу. На стегні застосовували латеральний доступ до загальної стегнової артерії та її розгалуження. Це дало нам змогу уникнути лімфореї у післяопераційному періоді. В якості кондуїту застосовували синтетичні PTFE-протези з гелатиновим покриттям (ePTFE, warp-knitted) і ePTFE-протези з кільцевим посиленням. При використанні протезу пластика глибокої артерії стегна виконувалась у 5 випадках, а при комбінованому створенні гирла анастомозу за допомогою аутовени – у 6 оперованих. Профундопластика виконана нами у 32 з 40 оперованих, ареваскуляризація кінцівки через систему колатералей даної артерії – у 30 випадках, що дозволило зберегти життєздатність та функцію кінцівки.

Застосовували наступні види пластики глибокої артерії стегна: ендартеректомія із гирла артерії, розширення гирла артерії за допомогою латки із аутовени чи протезу, формування основного стовбура глибокої артерії стегна за допомогою проксимального відділу поверхневої стегнової артерії.

У 9 пацієнтів похилого віку, у зв'язку з ризиком прямої реконструкції аорто-здухвинного сегменту, застосовано стегно-стегнове надлобкове шунтування.

У хворих з ураженням атеросклерозом магістральних артерій нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2-го типу стараємось виконати пряму реваскуляризацію.

Велике значення у виборі методу реконструкції має як характер ураження, загальний стан хворого, важкість клінічних проявів артеріальної недостатності нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

При вираженому кальцинозі артерій «здорової» кінцівки необхідно ретельно планувати хірургічну реваскуляризацію, щоб уникнути погіршення стану цієї кінцівки. Хірург, ставлячи перед собою задачу збереження кінцівки, не повинен робити це самоціллю. Важливо пам'ятати, що відновлення прохідності аорто-здухвинного сегмента артерій є складним завданням. Тому в кожному окремому випадку необхідний індивідуальний підхід.

При поєднаному ураженні аорто-стегнового та стегново-підколінного сегментів артерій виконано 75 реконструктивних операцій на судинах. В усіх випадках доводилось виконувати додаткову корекцію шляхів відтоку та колатерального кровопостачання.

Адекватна реконструкція глибокої артерії стегна та проксимального відділу поверхневої стегнової артерії при операціях на аорто-стегновому сегменті артерій дозволяє зберегти кінцівку та її функцію у 85 (93,3%) хворих з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету.

Реваскуляризацію кінцівки при атеросклеротичному ураженні стегново-підколінного та периферичного сегментів виконано 75 операцій у 60 пацієнтів. В основному застосовували два види реконструктивних втручань: ендартеректомію та методи шунтуючих операцій із використанням синтетичного PTFE-протезу з гелатиновим покриттям (типу warp-knitted) та аутовени в якості шунта. У випадках ізольованого ураження вищевказаних сегментів виконано 20 відновних операцій, у решті 55 – реконструктивні втручання проводили при багатосегментних ураженнях. Ендартеректомію, як самостійну операцію, виконували у 30 пацієнтів. Відкрита ендартеректомія проведена у 12 випадках, напіввідкрита – у 30. У поєднанні з іншими відновними операціями ендартеректомія виконувалась при шунтуючих втручаннях за методикою «in situ» у 5 пацієнтів із 40.

Стегново-підколінне шунтування за методикою реверсії вени виконано у 25 із 60 пацієнтів. Як правило, це шунтування виконується вище колінного суглобу. В цих випадках різниці в діаметрі кінців вени немає. При більш тривалому сегменті різниця в кінцях вени може бути суттєвою. Цей момент може впливати на функціональну спроможність шунта: чим довший відрізок аутовени, тим більша різниця в діаметрах. При реверсії вени кінець її з меншим діаметром анастомозується зі стегновою артерією, а більший діаметр вени анастомозується з меншим діаметром гомілкової артерії.

Напіввідкрита ендартеректомія (у 15 пацієнтів) виконана через продовжні розрізи вище та нижче місця оклюзії з використанням кілецю

Вольмара. З метою попередження звуження судини на місці артеріотомного отвору накладали аутовенозну заплату.

Еверсійна ендартеректомія виконана у 10 пацієнтів, переважно при ураженні поверхневої стегнової артерії та проксимального сегменту підколінної. Вік хворих, яким виконували ендартеректомію, варіював від 62 до 76 років.

Враховуючи те, що процес в стінці артерії поширюється не лише в просвіт судини, але й у товщу стінки, у 4 випадках проведення операції було технічно неможливим. При розповсюджених оклюзіях ендартеректомія є довготривалою, не гарантованою та травматичною.

Тому як за кордоном, так і в нашій країні переважно застосовується методика шунтування.

Різні види шунтування були виконані нами у 40 хворих. Нами застосовувались два види шунтування: методом реверсії вени (у 25 випадках) та ортоградний метод шунтування (у 15 випадках). Це включає операції без виділення вени із ложа із закритими клапанами (у 10 випадках) та з використанням спеціально підготовленого венозного трансплантату (у 5 випадках). При виконанні операції із застосуванням методу реверсії виникає необхідність накладання анастомозів між судинами різного діаметру, що призводить до певного роду каскадності кровотоку, що безсумнівно вплине на результати втручання.

Методи хірургічної реваскуляризації нижньої кінцівки при ізольованому та мультифокальному ураженні стегново-підколінного та периферичного сегментів артерій відображені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Методи хірургічної реваскуляризації нижньої кінцівки при ізольованому та мультифокальному ураженні стегново-підколінного та периферичного сегментів артерій

Локалізація ураження	Метод реваскуляризації	Кількість оперованих
Поверхнева стегнова вище колінного суглобу (тип В)	1. Ендартеректомія	10
	2. Стегново-підколінне вище колінного суглобу	5
Поверхнева стегнова нижче колінного суглобу (тип С)	3. Стегново-підколінне шунтування нижче колінного суглобу	12
	а) «in situ»	8
	б) реверсія вени	4
Стенотичне стегново-підколінного та оклюзія артерій гомілки	1. Ендартеректомія	15
	2. Аутовенозне шунтування «in situ»	7
	3. Синтетичним протезом	3
	4. Синтетичним протезом + аутовеною	2
Оклюдійно-стенотичне ураження стегново- підколінного та периферичного сегменту (тип ВС)	1. Профундопластика	10
	2. Реконструкція анастомозу із гомілковою артерією	5
	За Nevile	4
	За Miller	3
	За Taylor	3
	Всього	79

Для наочності, загальну кількість оперованих за локалізацією ураження наведемо окремо, на рис. 3.3.

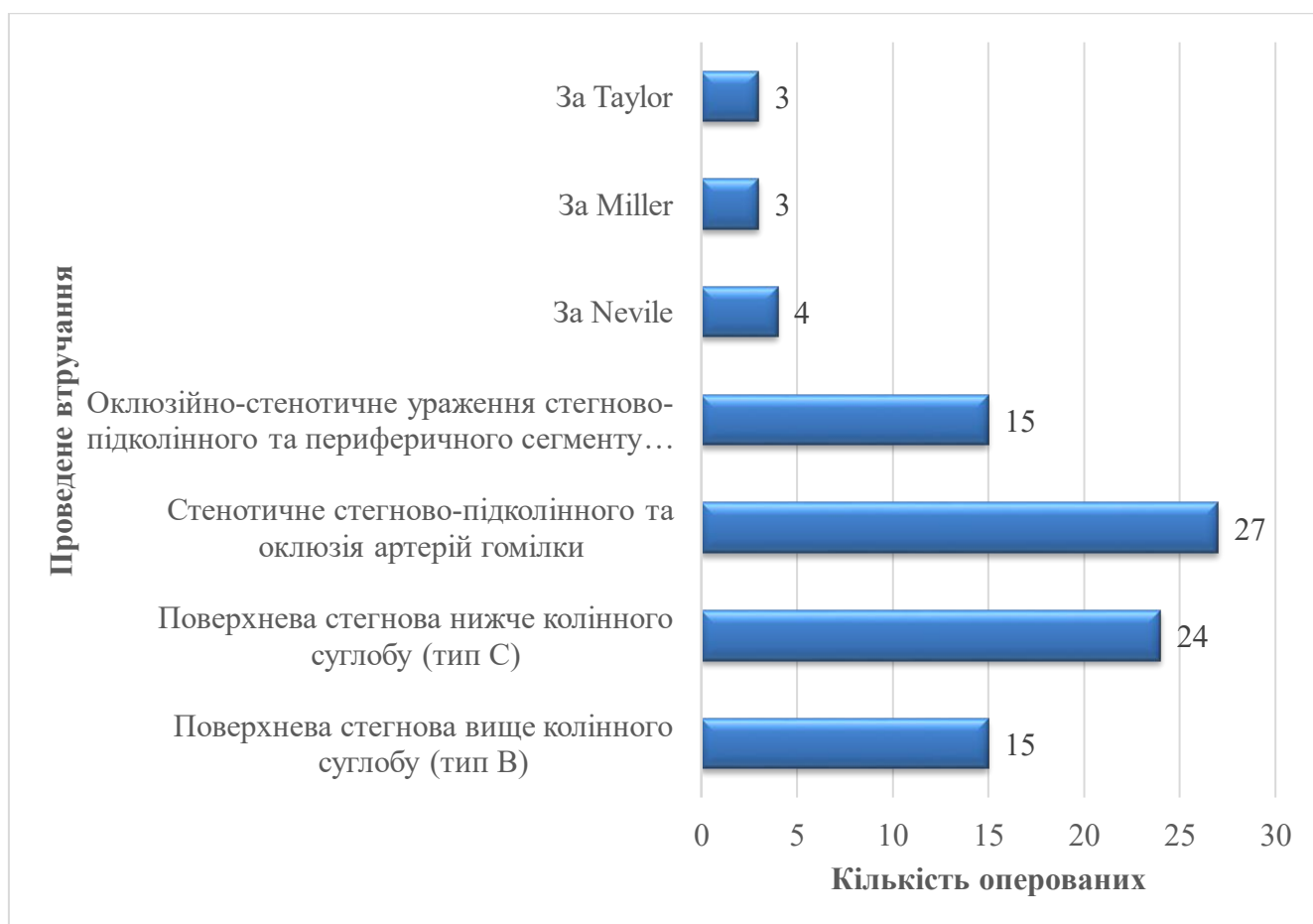


Рис. 3.3 Загальна кількість оперованих за локалізацією ураження

При шунтуванні великою підшкірною веною без виділення з ложа та із закритим руйнуванням клапанів спочатку виконують ревізію ділянки судини вище та нижче оклюзії з подальшою артеріотомією. За задовільного кровотоку виділяють ділянку великої підшкірної вени в межах хірургічного доступу до артерії. Після закриття венозних клапанів вену перевіряють на герметичність, перев'язують через шкірновеликі її гілки, а при отриманні відповідного струменя з дистального кінця вени накладають дистальний та проксимальний кінце-бокові анастомози.

Головною перевагою цього методу шунтування є відповідність діаметра анастомозованих судин, зокрема більший діаметр проксимального анастомозу, що забезпечує збільшення об'ємного кровотоку по шунту в порівнянні з шунтуванням методом реверсії вени.

Рентгенендоваскулярні методи лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу акумулюють як

переваги, так і недоліки та ризики. Головною перевагою є відтермінування ампутації кінцівки та збереження соціальної адаптації (у 30 випадках).

Окрім того, вибір технології реваскуляризації залежить від різноманітних факторів, до яких відносяться: ангіоархітектоніка, особливості атеросклеротичного ураження артеріальних судин, супутні захворювання та ризик і прогноз наслідків хірургічного втручання.

В цілому пряма реваскуляризація є ефективним методом відновлення кровопостачання кінцівки при цукровому діабеті 2-го типу. В той же час, конкретні ризики та виклики, як правило, необхідно визначати в кожному конкретному випадку.

На сучасному етапі розвитку медичної науки діапазон методів реваскуляризації нижньої кінцівки розширився та не обмежується лише прямими методами відновлення кровопостачання.

Враховуючи особливості атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету, такими як намистоподібне, багатосегментне ураження та ураження артерій дистального типу, виконання шунтуючих чи інших хірургічних втручань вважається неможливим і в певній мірі недоцільним.

Тому в останні десятиліття розробляються та впроваджуються в клінічну практику ендovasкулярні методики – стентування та балонна ангіопластика, які характеризуються незначною операційною травмою та обнадійливими результатами щодо відтермінування ампутації, як у безпосередньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді.

Відновлення кровопостачання при продовженому оклюзійно-стенотичному ураженні магістральних артерій нижніх кінцівок є доволі складним завданням (у 25 випадках).

У нашому дослідженні рентгенендоваскулярні методи відновлення кровопостачання нижньої кінцівки у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу були застосовані у 50 випадках.

РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ

4.1. Загальна характеристика виконаних хірургічних втручань

При виконанні хірургічних втручань ми використовували загальноприйняті методики судинної реконструкції, адаптовані до особливостей ураження артерій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Вибір методу втручання здійснювався індивідуально з урахуванням локалізації та протяжності оклюзійно-стенотичних уражень, стану дистального русла, загального стану пацієнта та наявності коморбідної патології.

Абсолютними протипоказаннями до планових реконструктивних втручань ми вважали:

- гострий інфаркт міокарда (давністю менше 3 місяців);
- гостре порушення мозкового кровообігу (давністю менше 6 місяців);
- серцеву недостатність III-IV функціонального класу за NYHA;
- гостру ниркову та печінкову недостатність;
- важкі форми дихальної недостатності (ДН III ступеня);
- злоякісні новоутворення IV стадії з множинними метастазами;
- гострі інфекційні захворювання та сепсис;
- незворотні зміни тканин кінцівки з розвитком синдрому ендогенної інтоксикації.

У всіх інших випадках, після відповідної корекції загального стану та стабілізації супутньої патології, пацієнти розглядались як потенційно операбельні. Передопераційна підготовка проводилась у середньому протягом 5-7 діб (від 3 до 14 діб залежно від тяжкості стану).

Усього нами виконано 123 реконструктивні хірургічні втручання на артеріях нижніх кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Розподіл втручань за анатомічними сегментами представлений у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Структура виконаних хірургічних втручань

Тип втручання	Кількість (n)	Відсоток (%)
Аорто-стегові реконструкції	49	39,8
Стегново-підколінні реконструкції	38	30,9
Стегново-дистальні реконструкції	24	19,5
Ендартеректомії	12	9,8
Всього	123	100,0

Перевагу ми віддавали операціям шунтування як менш травматичним та таким, що характеризуються меншою тривалістю втручання порівняно з ендартеректомією на великій протяжності.

4.1 Відкриті хірургічні втручання

Нами виконано 49 реконструктивних хірургічних втручань при ураженні аорто-стегового сегменту. При цьому перевагу віддавали операціям шунтування, як менш травматичним та тривалим.

У 2 (1,4%) хворих виконано комбіноване (алопротез плюс автовена) шунтування між стеговою та гомілковою артеріями. Як синтетичний протез застосовано ПТФЕ-протез Gelsoft від компанії «Vascutek» (Шотландія) діаметром 8 мм (рис. 4.1).

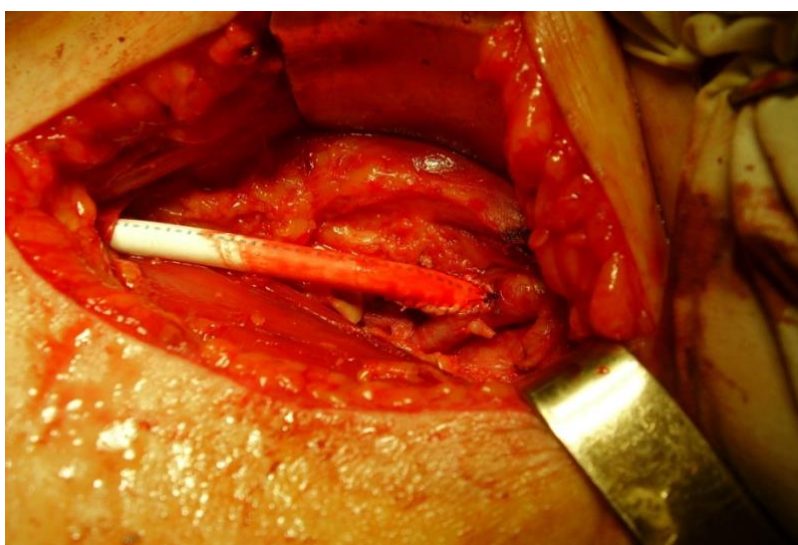


Рис. 4.1. Фото з операції хворого Ф.: проксимальний анастомоз стегового комбінованого шунта, виконаний за типом «кінець ПТФЕ-протезу

«Vascutek» до бічної стегнової артерії», розташований у верхній третині стегна.

Причиною вибору синтетичних алопротезів у першому випадку стала відсутність придатної вени достатньої довжини, а в другому – її відсутність через попередню реконструктивну операцію. У одного пацієнта, де великої підшкірної вени не виявлено, дистальний анастомоз сформовано за технікою Тейлора. Зокрема, верхню частину з'єднання між ПТФЕ-протезом і артерією виконано традиційно, тоді як у дистальному кінці протеза зроблено клиновидний виріз, куди вмонтовано автовенозну вставку.

У другого пацієнта дистальний відтінок шунта створено з використанням автовени, а в нижній третині стегна виконано проміжний анастомоз із ПТФЕ-протезом Gelsoft «Vascutek». У обох випадках проксимальний анастомоз формували між ПТФЕ-протезом і бічною стегновою артерією (рис. 4.2–4.3).

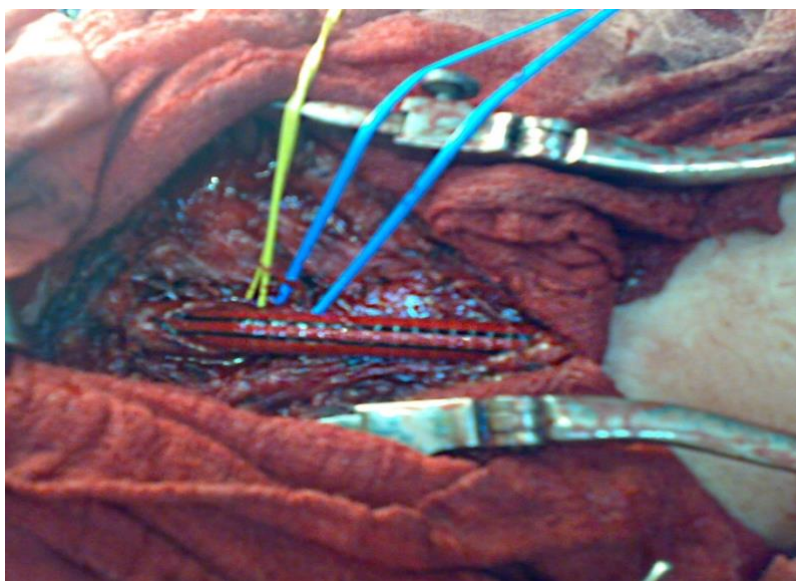


Рис. 4.2. Фото з операції хворого Б.: проксимальний анастомоз стегново-гомількового комбінованого шунта, виконаний за типом «кінець ПТФЕ-протезу «Vascutek» до бічної стегнової артерії», у верхній третині стегна.

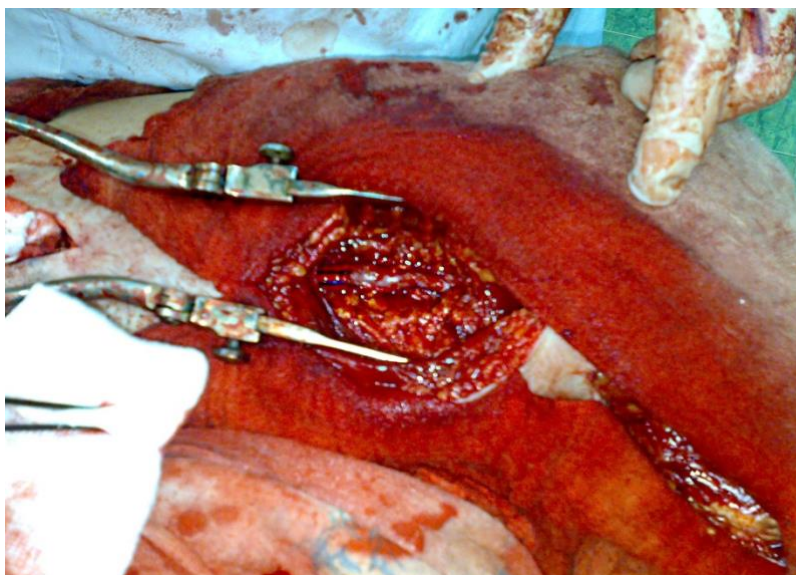


Рис. 4.3. Фото з операції хворого Б.: проміжний анастомоз стегново-гомількового комбінованого шунта, виконаний за типом «кінець ПТФЕ-протезу «Vascutek» в кінець автовени», у нижній третині стегна.

Кінець реверсованої автовени очищали від адвентиційного шару та робили надріз довжиною 3–5 мм. Прокол виконували на відстані 1 мм від краю артеріального розрізу. Застосовували поліпропіленову нитку 6/0 із двома голками по 13 мм. Шви накладали від вени до артерії без проміжних проколів, дотримуючись відстані між стібками 1,5–2 мм, що зменшувало ризик розриву тканин швами. Стінки артерії та вени ретельно вирівнювали, щоб запобігти потраплянню тканин між шарами чи загинанню стінок усередину. Необхідною умовою було чітке візуальне спостереження за з'єднаними судинами. Після завершення створення анастомозу вену заповнювали фізіологічним розчином натрію хлориду з додаванням гепарину для перевірки герметичності з'єднання та відсутності перекручування судини.

Шунт розміщували ортотопічно, тобто вздовж природного напрямку судин, оскільки лише таке положення гарантує найменшу відстань між проксимальним і дистальним анастомозами, уникає перегинання шунта під час руху та сприяє оптимальній гемодинаміці кровотоку. На стегні шунт фіксували під фасціальним шаром. Під час формування проксимального анастомозу, залежно від ступеня ураження атеросклерозом проксимальних

сегментів, ізолювали стегнову або підколінну артерію вище місця оклюзії чи стенозу. Вибір локалізації проксимального анастомозу базувався на результатах ультразвукового, ангіографічного обстеження та інтраопераційного аналізу.

При проведенні проксимально-гомількового шунтування проксимальний анастомоз створювали з початковою частиною підколінної артерії на рівні її виходу з привідного каналу в нижній третині стегна через медіальний доступ – у 15 пацієнтів. У одного хворого одночасно виконано двоповерхову реконструкцію, сформувавши проксимальний анастомоз підколінно-гомількового шунта в точці дистального анастомозу стегново-проксимально-підколінного шунта в нижній третині стегна. У цьому випадку автовену пришивали до поздовжнього венотомного розрізу стегново-проксимально-підколінного шунта в зоні дистального анастомозу.

Показом до ендартеректомії під час накладання проксимального анастомозу вважали наявність атеросклеротичної бляшки, що звужувала просвіт артерії більш ніж на 50%, недостатню довжину автовени, а також ослаблений або відсутній антеградний кровотік. Накладання проксимального анастомозу під час ПГШ із тромбектомією з підколінної та стегнової артерій проведено у 4 хворих. У 2 пацієнтів, де бракувало автовени необхідної довжини й мала місце оклюзія підколінної артерії, перед створенням проксимального анастомозу з початковою частиною стегнової артерії виконували дезоблітерацію підколінної артерії за допомогою ендартеректомічного кільця, що сприяло відновленню кровообігу (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Фото з операції хворого Х.: видалений атеросклеротичний наліт із поверхневої стегнової артерії після дезоблітерації спеціальним кільцем.

За наявності тромбозу ПА перед створенням анастомозу з її дистальним відтинком проводили напіввідкриту тромбектомію за допомогою балонного катетера Фогарті. Під час стегново-гомількового шунтування проксимальний анастомоз формували із ЗАС у верхній третині стегна за типом «кінець у бік» у 6 хворих, з них у одного – із подовженням артеріотомного розрізу дистально на ПАС на 5 мм (рис. 4.5, 4.6).

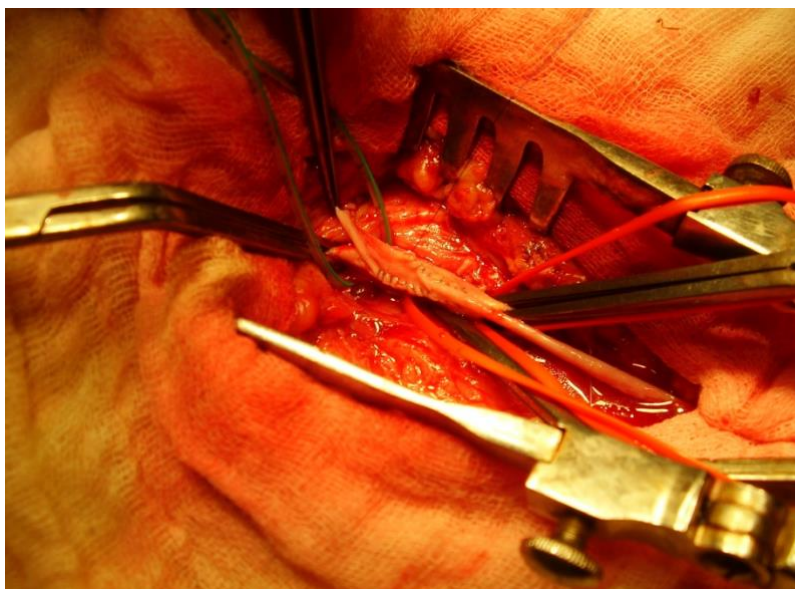


Рис. 4.5. Фото з операції хворого Г.: процес формування проксимального анастомозу за типом «кінець автовенозного шунта у бік ЗАС»

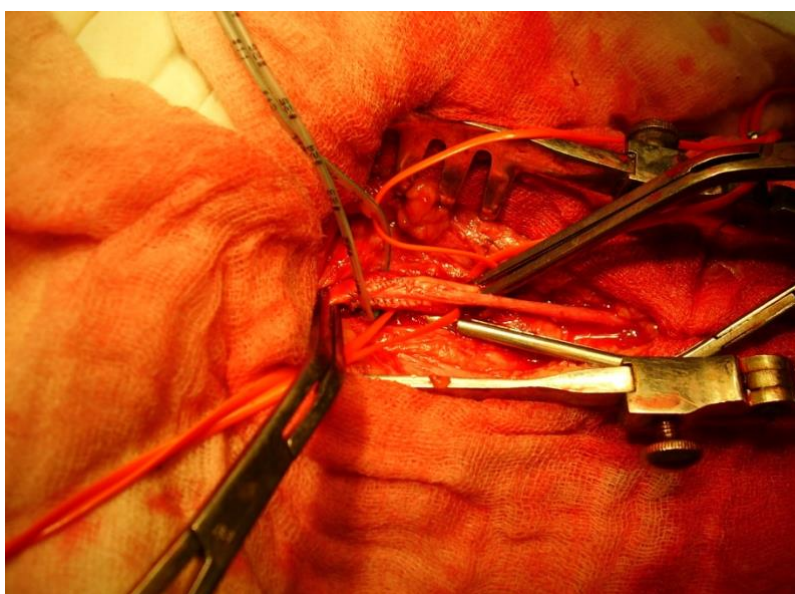


Рис. 4.6. Фото з операції хворого Г.: завершений проксимальний анастомоз за типом «кінець автовенозного шунта у бік ЗАС»

У одного пацієнта через дифузну оклюзію ПАС артерію перетинали та перев'язували в зоні біфуркації ЗАС, після чого розріз продовжували у проксимальному напрямку з висіченням платформи для анастомозу. Проксимальний анастомоз також створювали з ПАС у 7 хворих: у 5 – у нижній

третині стегна за типом «кінець у бік» та в одному випадку в верхній і середній третині за типом «кінець у кінець» (рис. 4.7).

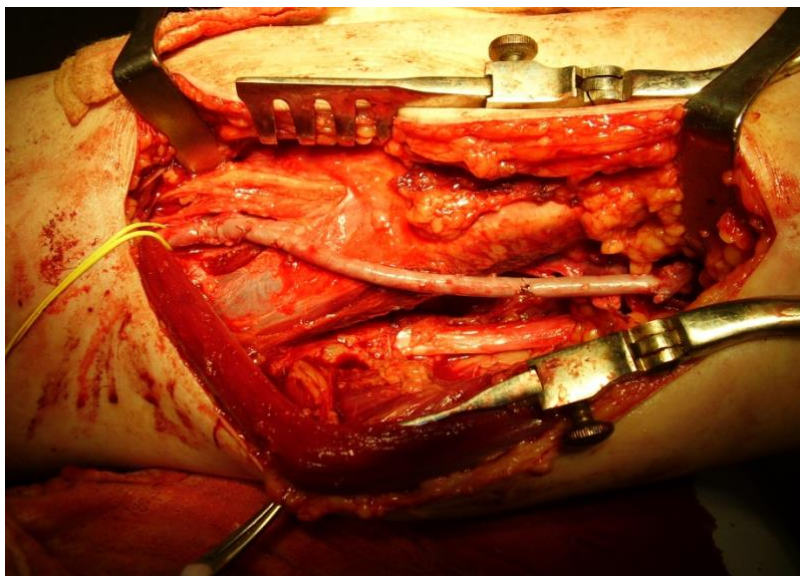


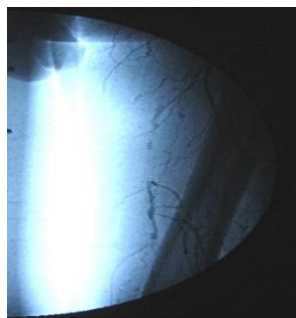
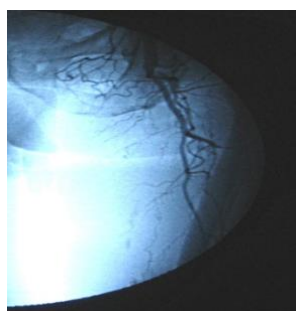
Рис. 4.7. Фото з операції хворого Х.: завершений проксимальний анастомоз за типом «кінець автовенозного шунта у кінець ПАС» у середній третині стегна.

У 1 хворого, враховуючи дисбаланс між припливом і відтоком крові, під час СГШ із реверсованою автовеною сформовано проміжний розвантажувальний анастомоз із ПА у нижній третині стегна за типом «бік у бік». Формування проксимального анастомозу під час СГШ поєднували з ендартеректомією проксимальної частини ПАС за допомогою спеціального кільця через недостатню довжину автовенозного шунта у 3 пацієнтів, із них у одного проведено дезоблітерацію. Тромбектомію з ПАС та проксимальної частини ПА виконали за допомогою балонного катетера Фогарті в одного хворого. Для покращення антеградного кровотоку під час накладання проксимального анастомозу у 2 хворих провели відкриту ендартеректомію з гирла ПАС, а в одного – з біфуркації ЗАС та гирла глибокої артерії стегна.

Після відновлення кровотоку перевіряли пульсацію на анастомозах, шунті та артеріях нижче дистального з'єднання. Рани промивали антисептичними розчинами, зашивали пошарово з установкою активного дренажу. Важливим етапом була ретельна зупинка кровотечі, щоб уникнути

утворення гематом, післяопераційних інфільтратів та лімфореї. Дренажі видаляли на 2–3 добу.

Для ілюстрації подібних хірургічних втручань наводимо клінічний випадок. Хворий Ф., 1955 року народження, поступив до судинного відділення обласної клінічної лікарні 5 березня 2023 року (історія хвороби № 3432) із діагнозом: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, оклюзія стегново-підколінних сегментів, ішемія нижніх кінцівок III А ступеня справа та IV ступеня зліва, некротичні рани на пальцях лівої стопи, цукровий діабет 2 типу, атеросклеротичний кардіосклероз, хронічна серцева недостатність I ступеня, емфізема легень. При надходженні скаржився на постійний біль у нижніх кінцівках, сильніший зліва, порушення сну через біль, значне обмеження ходи до 20–30 м, наявність некротичних змін на пальцях лівої стопи. З анамнезу відомо, що хвороба триває близько року, погіршення стану спостерігалось протягом останнього місяця. Об'єктивно: при надходженні пульсація на обох підколінних артеріях та артеріях стоп відсутня; на лівій стопі зафіксовано некротичні зміни на II–III пальцях. За даними УЗДГ: колатеральний кровотік на АТС та ЗВГА не визначається, на ПВГА – послаблений, регіональний систолічний тиск на ПВГА – 30 мм рт. ст., індекс компресії пальцево-тілесної артерії на ПВГА – 0,23. Артеріографія, виконана 7 березня 2023 року виявила оклюзію ПАС, ПА, ЗВГА, локальну оклюзію ПВГА в проксимальній частині (рис. 4.8, 4.9). УЗДС показало оклюзію ПА, ПВГА та ЗВГА, послаблений колатеральний кровотік у дистальній частині ПА, добрий колатеральний кровотік у проксимальній частині МГА та ослаблений у ПВГА в нижній третині (рис. 4.10, 4.11); виявлено велику підшкірну вену на стегні діаметром 5 мм, придатну для шунтування на відрізку 20–25 см.



а

б

в

Рис. 4.8. Ангіограми хворого Ф.
до операції:

- а) оклюзія ПАС;
- б) оклюзія ПА, ЗВГА, локальна оклюзія проксимальної частини ПВГА;
- в) контрастування МГА.



а



б



в

Рис. 4.9. Ангіограми хворого Ф.
після реконструкції:

- а) прохідність ПАС відновлена;
- б) заповнення стегново-перонеального шунта;
- в) контрастування МГА та заповнення ПВГА через колатералі в нижній третині гомілки.

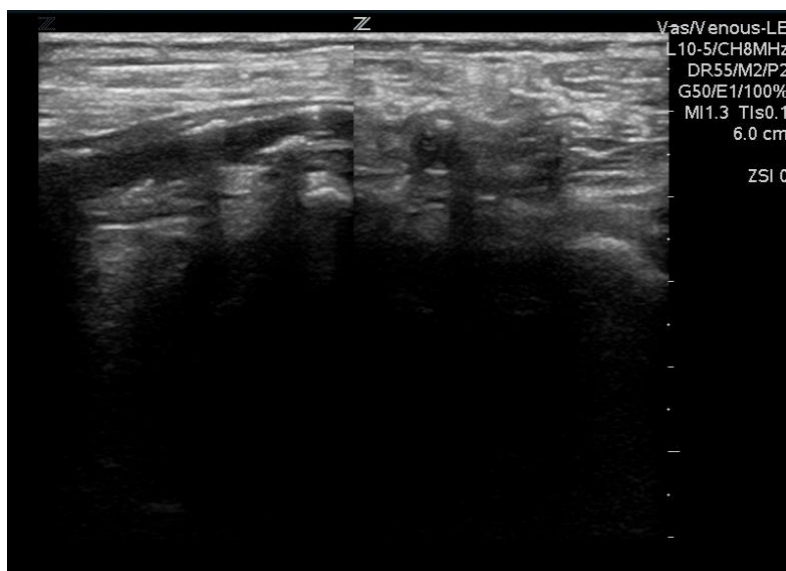


Рис. 4.10. Ультразвукове дуплексне сканування підколінної артерії (ПА) хворого Ф.: виражений кальциноз стінки ПА у дистальному сегменті

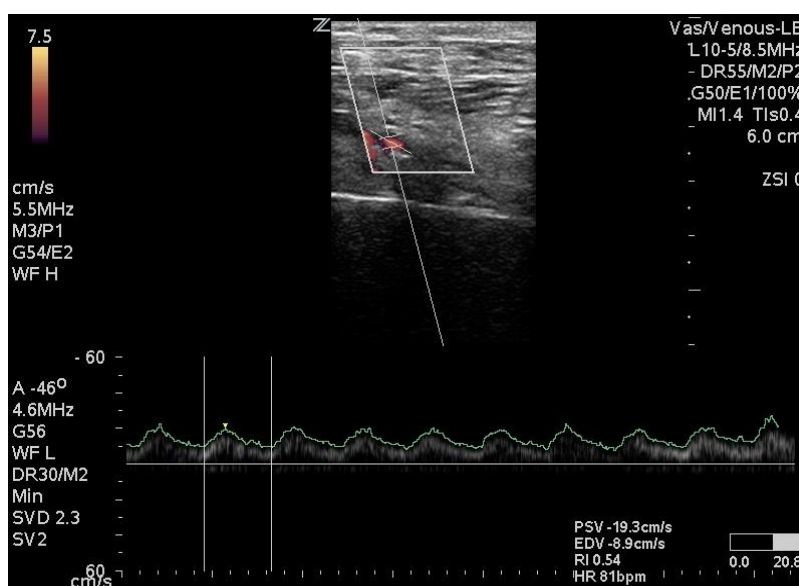


Рис. 4.11. Кольорове ультразвукове дуплексне сканування ПА хворого Ф.: послаблений колатеральний кровотік уздовж ПА

На основі результатів УЗДС та ангіографії рішення про розміщення дистального анастомозу ухвалили на користь МГА. Таке рішення обґрунтовано чітким контрастуванням МГА на всьому її протязі, наявністю розвинених колатералей у нижній третині гомілки та достатнім колатеральним кровотоком у цій зоні.

Операція від 16.03.23: проведено напіввідкриту тромбендартеректомію з ПАС, а також стегново-перонеальне автовенозне шунтування зліва. Через тибіомедальний доступ ізольовано ПА та артерії гомілки; під час огляду виявлено оклюзію ПА, ПВГА та ЗВГА, тоді як МГА мала збережений просвіт. Ревізію балонним катетером Фогарті проведено на глибину 20 см, ретроградний кровотік визнано задовільним. Через латеральний вертикальний доступ у верхній третині стегна ізольовано стегові артерії. Під час огляду встановлено, що просвіт ЗАС і ГАС залишається відкритим, обидві пульсують прийнятно, тоді як ПАС оклюзована від гирла. Здійснено забір великої підшкірної вени від гирла до нижньої третини стегна. Оскільки придатна для шунтування автовена мала обмежену довжину (23 см), ухвалили рішення про дезоблітерацію ПАС. Виконано поздовжню артеріотомію ЗАС із переходом на ПАС довжиною 2,5 см. За допомогою кільця спеціальної конструкції проведено напіввідкриту ендартеректомію з ПАС у ретроградному напрямку. Видалено атеросклеротичний наліт із тромботичними масами довжиною до 22 см. Ревізія балонним катетером Фогарті підтвердила відновлення прохідності ПАС. Прийнято рішення про проведення стегново-перонеального шунтування. Через медіальний доступ у нижній третині стегна ізольовано дистальну частину ПАС та початковий сегмент ПА; остання виявилася оклюзованою з вираженим кальцинозом. Виконано поздовжню артеріотомію ПАС довжиною 1,5 см, центральний кровотік виявився потужним і пінистим. Артерію пересічено, сформовано платформу для проксимального анастомозу. МГА відокремлено від тибіоперонеального сегмента, створено платформу для дистального анастомозу. Послідовно сформовано дистальний анастомоз за типом «кінець реверсованої автовени у кінець МГА» з використанням шовного матеріалу – монофіламентної синтетичної нитки, виготовленої з поліпропілену – «Пролен» 7/0, а також проксимальний – за типом «кінець автовени у кінець ПАС» із «Пролен» 6/0 (рис. 4.12). Після відновлення кровотоку зафіксовано чітку пульсацію на МГА. Післяопераційні рани загоїлися первинним натягом, ускладнень у післяопераційний період не виявлено. Після операції відновлено

задовільну пульсацію ПА, проведено контрольну ангіографію лівої нижньої кінцівки (23.03.23): чітке наповнення ПАС, ефективне функціонування стегново-перонеального шунта, МГА, а також кровопостачання стопи через колатералі від МГА до ПВГА.



Рис. 4.12. Фото з операції хворого Ф.: завершений проксимальний анастомоз за типом «кінець автовенозного шунта у кінець ПАС» у нижній третині стегна.

Хворому додатково до НМГ призначили сулодексид у дозі 250 ЛО двічі на добу. На контрольному огляді через місяць після виписки зафіксовано чітку пульсацію підколінної артерії, за даними УЗДГ виявлено виражений колатеральний кровотік на ПВГА, РСТ на ПВГА склав 60 мм рт. ст., ІКПТ на ПВГА – 0,48.

Окрім застосування так званого «стрибаючого шунта» в одного пацієнта під час СГШ, для зменшення периферійного артеріального опору застосовували створення АВН у ділянці дистального анастомозу. Такі нориці формували у 8 (26,7%) хворих під час шунтувальних операцій, з них у 7 – під час повторних реконструкцій. Показаннями до утворення АВН вважали: повторні втручання на дистальному артеріальному руслі, шунтування в єдиній збереженій артерії гомілки та недостатню швидкість кровотоку через шунт через ураження дистального сегмента артеріального русла.

У одного пацієнта накладання АВН провели під час первинної операції при шунтуванні в МГА. У 7 хворих під час повторних операцій АВН створювали переважно при шунтуванні в ЗВГА – у 5 випадків, а також при шунтуванні в МГА та ПВГА – по одному випадку. З них проксимальний анастомоз формували на рівні стегнових артерій у 4 хворих і на рівні ПА – у 3 пацієнтів.

Створення АВН протипоказано за наявності у хворого глибокого тромбофлебіту чи непрохідності глибоких вен гомілки, відсутності відтоку крові по шунтованій артерії, а також за наявності стенозу чи оклюзії шляхів припливу крові до шунта.

АВН формували за типом «бік у бік», що відомо як «preanastomotic adjuvant arteriovenous shunt». Ця техніка передбачала створення меншого анастомозу «бік у бік» між артерією та супутньою веною на відстані 0,5–1,0 см проксимальніше від основного (дистального) анастомозу «трансплантат-артерія» (рис. 4.13).

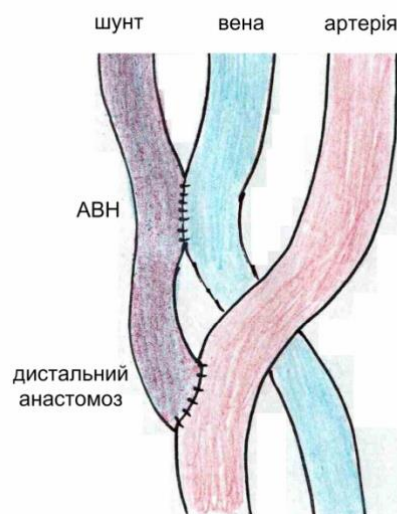


Рис. 4.13. Схема створення розвантажувальної артеріовенозної нориці

Щоб уникнути феномену «обкрадання» периферії, розмір нориці не перевищував $\frac{1}{3}$ довжини анастомозу. Невелика ділянка артерії між трансплантатом і АВН слугувала бар'єром для регуляції потоку крові та підтримання оптимальної швидкості кровотоку. Після внутрішньовенного введення 5000 одиниць гепарину тимчасово перетискали автовенозний шунт та вену за допомогою судинних мікрозатискачів типу «бульдог». На одному рівні

скальпелем розкривали просвіт автовенозного шунта та вени в ділянці бічної стінки, потім мікроножицями виконували поздовжній паралельний розріз на довжину 3–5 мм (за довжини дистального анастомозу 15–20 мм). Розташовані поруч стінки автовенозного шунта та вени з'єднували неперервним обвивним швом за допомогою поліпропіленової нитки 7/0 із двома голками по 10 мм.

4.2 Рентгенендоваскулярні втручання

Із загальної кількості ангіопластик 10 пацієнтам було виконано пряме стентування клубових артерій (рис. 4.14, 4.15) та 40 пацієнтам проведено балонну ангіопластику стегново-підколінно-гомількового сегмента. Серед 40 пацієнтів, яким проводилася балонна ангіопластика, установка стента була необхідна.

Це було пов'язано або з неповним відтисканням атеросклеротичної бляшки, або з відшаруванням інтими (внутрішнього шару артерії).



Рис. 4.14. Селективна ангіографія правих клубових артерій. Стрілкою вказана реканалізована оклюзія зовнішньої клубової артерії



Рис. 4.15. Стан після стентування реканалізованої лівої зовнішньої клубової артерії. Стрілка вказує на стент

У 2-х випадках хворим з довгою оклюзією стегнового сегмента була виконана ендovasкулярна атероектомія системою TurboHawk фірми EV3 з подальшою установкою стентів. Система TurboHawk для резекції бляшок у периферичних судинах дає можливість лікування атеросклеротичних уражень будь-якої морфології, розташованих у судинах великого та малого діаметрів, у тому числі з вираженим кальцинозом.

Із 36 пацієнтів, яким були встановлені стенти у стегново-підколінний сегмент (рис. 4.16, 4.17), шістьох в області підколінної артерії було встановлено периферичні нітінолові стенти Supera фірми Abbott. Стент Supera складається з 6 пар спіралеподібно плетених дротів, що дозволяє його встановлювати в місця з фізіологічним згином.



Рис. 4.16. Селективна ангіографія: субоклюзія ПБА правої нижньої кінцівки

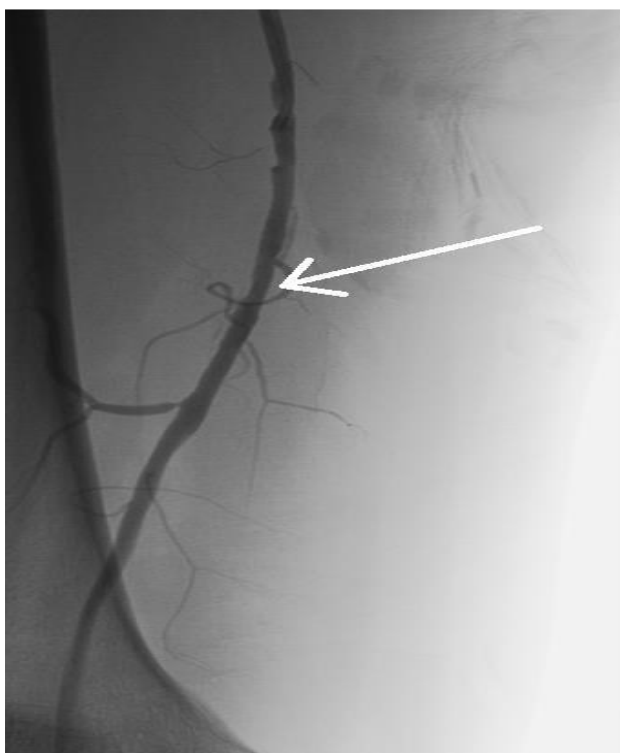


Рис. 4.17. Ангіографія після БАП: стрілкою вказано місце, де була субоклюзія ПБА правої нижньої кінцівки

При балонній ангіопластиці стегново-підколінно-гомількового сегмента у 34 пацієнтів (86,1%) доступ здійснювався через загальні стегнові артерії з використанням антеградної або ретроградної пункції для контралатерального доступу. У 16 пацієнтів (13,9%) була потреба в ретроградній реканалізації, для чого було здійснено зміну доступу – виконано ретроградну пункцію гомількових артерій.

4.3 Методики непрямой реваскуляризації при цукровому діабеті II типу

Пластика ГАС за допомогою автовенозної латки проведена у 26 пацієнтів. Забір автовенозного матеріалу здійснено в 20 випадках у нижній третині гомілки поблизу медіальної кісточки, а в 6 – безпосередньо в зоні операційної рани. У всіх спостереженнях як пластичний матеріал застосовували велику підшкірну вену. У одного хворого через відсутність придатної вени для пластики виконано аутоартеріальну реконструкцію. Для цього відсікали оклюзовану ПАС на відстані, що відповідала дистальному краю артеріотомії на ГАС, проводили дезоблітерацію культі ПАС, з якої формували латку для пластики. Артеріотомний розріз завжди розпочинали із ЗАС з переходом на ГАС. Довжина артеріотомного розрізу варіювала від 3 до 8 см. Під час інтраопераційного огляду ГАС ізолювали до гілок другого порядку у 5 пацієнтів і до гілок третього порядку – у 7 хворих. Виникли певні ускладнення при розподілі глибокої артерії стегна безпосередньо від гирла: у 2 пацієнтів артерія ділилася на три гілки, а в 3 – на дві. У таких випадках перевагу віддавали гілці з найбільшим діаметром або найменшим ступенем ураження. У 11 хворих спостерігалось значне звуження біфуркації ЗАС та гирла ГАС, що вимагало проведення відкритої ендартеректомії перед профундопластиком. Як ілюстрацію наводимо клінічний випадок.

Хворий В., 1969 року народження, (історія хвороби № 2294) поступив до судинного відділення обласної клінічної лікарні 15 лютого 2023 року з діагнозом: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, оклюзія стегново-

підколінних сегментів, ішемія нижніх кінцівок II ступеня справа та III Б ступеня зліва, цукровий діабет 2 типу, стабільна стенокардія функціонального класу II, атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність II А ступеня.

При надходженні скаржився на постійний біль у лівій нижній кінцівці, різке скорочення дистанції ходьби до 50 м, порушення сну через біль. З анамнезу відомо, що захворювання триває 6 місяців, лікувався консервативно за місцем проживання без покращення. Протягом останніх двох тижнів з'явився біль у спокої та значне обмеження рухливості. Об'єктивно: пульсація на стегнах помірна, нижче не визначається з обох боків. Рентгеноконтрастна венографія показала зниження пульсового кровотоку через органічні зміни, $PI - 0,34$, проба з нітрогліцерином негативна, $PI - 0,35$. За даними УЗДГ зліва зафіксовано послаблений колатеральний кровотік на ЗВГА, на ПВГА та АТС кровотік не визначається, ІКПТ на ЗВГА – $0,17$.

Ангіографія, виконана 18.02.23 виявила оклюзію ПАС у середній третині, множинні стенози ПА, оклюзію ПВГА та МГА, а також множинні стенози ЗВГА у верхній третині гомілки та оклюзію в нижній третині. УЗДС (17.02.23) підтвердило різко послаблений колатеральний кровотік на ПА та ЗВГА у верхній третині гомілки, відсутність кровотоку на ПВГА та МГА, наявність кальцинозу стінок артерій гомілки, стеноз гирла ГАС до 40% із магістральним кровотоком по ГАС.

20 лютого 2023 року проведено операцію: профундопластика з використанням автовенозної латки зліва та резекція остеофітів лівої великогомілкової кістки. Перебіг післяопераційного періоду був без ускладнень, рани загоїлися первинним натягом, проведено консервативне лікування. Інтенсивність больового синдрому знизилася, за УЗДГ зліва колатеральний кровотік на ЗВГА зберігся, на ПВГА та АТС не визначається, індекс ПКТ на ЗВГА зліва – $0,5$.

Хворому призначено фенілін у дозі 30 мг на добу. На контрольному огляді через місяць після виписки зафіксовано виражений колатеральний кровотік на ЗВГА, ІКПТ – $0,56$.

Одночасне виконання ендovasкулярної корекції клубово-стегнового сегмента та хірургічної реваскуляризації артерій нижніх кінцівок дистальніше пахової складки дозволяє досягти хороших результатів і не супроводжується великою кількістю ускладнень. У віддаленому періоді кінцівку було збережено у переважної більшості (85,03%) хворих.

У пацієнтів із ЦД2 відзначено більш часте формування проксимального анастомозу з загальною стегною артерією.

Первинна прохідність стегново-підколінного шунта в ранні терміни (30 днів) склала 98,4%. У 62 пацієнтів поверхневі трофічні порушення загоїлися самостійно протягом 30 днів після хірургічного втручання. У 11 пацієнтів виконана некректомія в перший місяць після хірургічного втручання. У зв'язку з вираженістю трофічних порушень на ураженій нижній кінцівці 9 пацієнтам виконані малі ампутації (на рівні стопи), 3 пацієнтам – ампутація гомілки (нижня третина стегна).

20 пацієнтам виконано операції за допомогою клітинної терапії. У пацієнта на тлі цукрового діабету (інсулінзалежна форма) уражені судини гомілки зі збереженням підколінної артерії та початкових відділів ПВБА та ЗВБА (рис. 4.18).



Рис. 4.18. Хворий К., 72 р. – глибокий спровокований трофічний гнійно-некротичний дефект на фоні ОАСНК та цукрового діабету

На першому етапі виконана рентгенендоваскулярна дилатація артерій гомілки, отриманий задовільний кровотік по ЗВБА до підшовної латеральної та медіальної артерій (рис. 4.19).

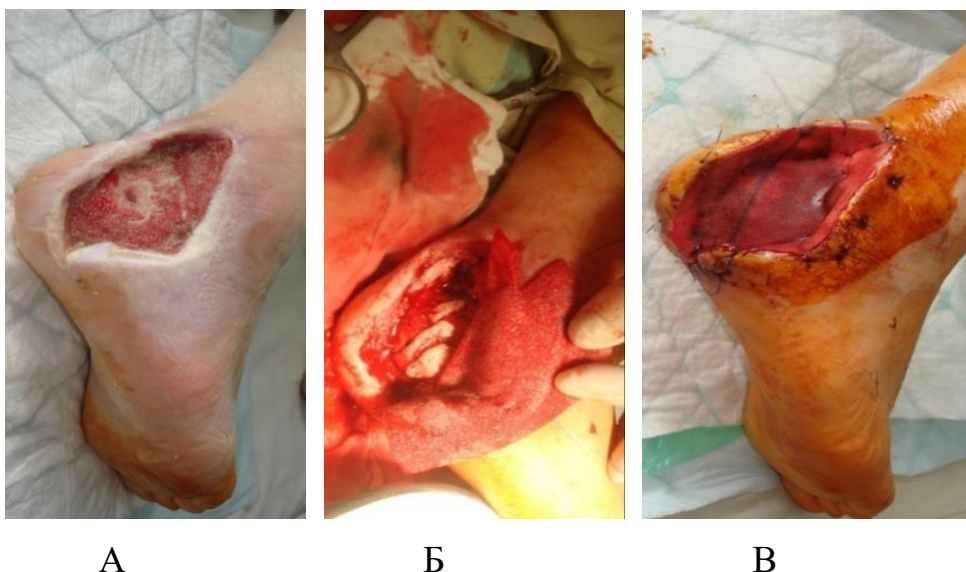


Рис. 4.19. I етап. Рентгенендоваскулярна дилатація артерій гомілки:

А – ПзбТ; Б – ФГзбТ; В – ЛФ МК АКМ

Наступним етапом виконана операція непрямой ревазуляризації тканин сегмента гомілки-стопу із застосуванням клітинно-тканинних технологій та пептидної терапії, а саме ін'єкційне введення в тканини-м'язи гомілки аутоаспірату кісткового мозку, ін'єкційне введення виділеної з аспірату кісткових клітин (рис. 2.20).

Виконаний дебридмент гнійно-некротичного дефекту з остеонекректомією та накладена вакуумасистеруюча пов'язка. Надалі виконано закриття ранового дефекту за допомогою аутологічних згустків фібринового гелю збагаченого тромбоцитами, виділених з периферичної крові пацієнта та закриття дефекту штучним покриттям (рис. 4.21). У тканині по периферії рани ін'єкційно введено аутоплазму збагачену тромбоцитами.



Рис. 4.20. II етап. Ін'єкційне введення в м'язи гомілки аутоаспірату кісткового мозку



Рис. 4.21. III етап. Закриття ранового дефекту за допомогою аутологічних згустків фібринового гелю

Останнім етапом виконана шкірна пластика вже гранулюючого раневого дефекту витонченим перфорованим шкірним аутотрансплантатом у поєднанні з повторним введенням у тканини дефекту виділеної плазми збагаченої тромбоцитами. У терміни 3-4 міс повне приживлення шкірного трансплантату, 5-6 міс відзначається повне загоєння даного глибокого дефекту тканин,

відновлення в повному обсязі безболісних рухів у стопі та збільшення дистанції ходьби, відповідно значне покращення якості життя.

Іншому пацієнту з посттравматично хронічним (довго незаживаючим) дефектом м'яких тканин в області ахіллового сухожилля на тлі ОАСНК, «нереконструктабельна» форма ураження артерій гомілково-стопного сегмента лівої НК виконано етапне хірургічне лікування в поєднанні із застосуванням методів пептидної терапії збагачених тромбоцитами з метою стимуляції місцевих регенеративно-репаративних процесів (рис. 4.22).



Рис. 4.22. Етапне хірургічне лікування із застосуванням пептидної терапії

Досягнуто повне загоєння глибокого дефекту тканин та відновлення активних рухових функцій у гомілковостопному суглобі, суттєве покращення якості життя.

Пацієнтка 59 років. ОАСНК, ураження артерій підколінно-гомілкового сегмента обох НК. Цукровий діабет, тип 2, інсулінозалежна форма. Діабетична стопа праворуч. Гнійний виразково-некротичний дефект області п'яти.

Пацієнтці було виконано:

- розтин, дренажування гнійного вогнища в області п'яти;
- РЕД та стентування підколінної артерії, РЕД малогомілкової та задньобільшегомілкової артерії;
- перев'язки (сорбалгон, діоксизоль тощо), після очищення накладення пов'язок з боратним склом «Мірраген», потім після появи грануляцій в області

ранового дефекту виконання шкірної пластики, повторні перев'язки з накладенням «Мірраген» та еберміновою маззю.

Результати нашого дослідження щодо ефективності хірургічного відновлення кровотоку узгоджуються з даними [13], які підтверджують позитивний вплив таких втручань на стан дистальних судин нижніх кінцівок.

Результати застосування клітинної терапії (n=20)

Аналіз результатів застосування клітинної терапії у 20 пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі ЦД2, яким було неможливо виконати пряму реваскуляризацію, продемонстрував позитивну клінічну та гемодинамічну динаміку як у безпосередньому, так і у віддаленому періодах.

У безпосередньому післяопераційному періоді (до 30 діб) спостерігалися значні клінічні покращення. У 18 (90%) пацієнтів відзначено суттєве зменшення больового синдрому (в середньому на 2–3 бали за візуально-аналоговою шкалою). Об'єктивним підтвердженням покращення перфузії стало підвищення температури шкіри в дистальних відділах кінцівки на 2–4°C за даними термографії у 17 (85%) пацієнтів. Позитивна динаміка ранового процесу проявлялася появою активних грануляцій у виразкових дефектах у 14 (70%) випадках та зменшенням площі виразок більш ніж на 50% у 12 (60%) хворих.

Аналіз віддалених результатів через 6–12 місяців показав, що повного загоєння виразкових дефектів вдалося досягти у 11 (55%) пацієнтів. Ще у 5 (25%) випадках спостерігалася часткове загоєння з епітелізацією та зменшенням площі дефекту до менш ніж 1 см². Відсутність динаміки зафіксовано у 2 (10%) пацієнтів. Висока ампутація кінцівки була необхідна у 2 (10%) випадках, що дозволяє стверджувати про рівень збереження кінцівки на рівні 90% у цій складній когорті пацієнтів.

Клінічні покращення супроводжувалися об'єктивним поліпшенням гемодинамічних показників. Середній приріст гомілково-плечового індексу (ГПІ) склав $0,12 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Більш виражена динаміка спостерігалася у показниках транскутанної оксиметрії ($T_{\text{c}rO_2}$), які зросли з 22 ± 6 мм рт. ст. до

38 ± 11 мм рт. ст. ($p < 0,01$). За даними УЗДГ, покращення колатерального кровотоку було зафіксовано у 16 (80 %) пацієнтів.

Процедура продемонструвала високий профіль безпеки. З ускладнень спостерігалися лише місцеві реакції: біль у місці пункції, що купірувався стандартними анальгетиками, та незначні гематоми в зоні забору аспірату у 2 (10%) пацієнтів. Системних побічних ефектів чи ускладнень зафіксовано не було.

Отримані результати свідчать про клінічну ефективність та безпеку застосування клітинної терапії у пацієнтів з КІНК на тлі ЦД2 при неможливості виконання прямої реваскуляризації.

Ефективність запропонованого методу підтверджується порівнянням з історичною контрольною групою пацієнтів ($n=15$), які отримували лише консервативне лікування. Частота повного загоєння виразок у групі клітинної терапії була вдвічі вищою (55% проти 27%; $p < 0,05$), тоді як частота високих ампутацій – утричі нижчою (10% проти 33%; $p < 0,05$).

Успішність лікування, на нашу думку, була зумовлена комплексним підходом, що включав поєднання клітинної терапії з PRP та адекватним медикаментозним супроводом (сулодексид, НМГ), суворим контролем глікемії ($HbA1c < 7,5\%$) та якісним місцевим лікуванням ран. Отримані нами дані (55% повного загоєння) узгоджуються з результатами міжнародних метааналізів, де цей показник варіює в межах 45–65%.

Водночас слід зазначити обмеження методу: відтермінований ефект (3–4 тижні), неможливість застосування при гострій інфекції та недостатня ефективність при декомпенсованому ЦД ($HbA1c > 9\%$). Це вказує на необхідність подальших досліджень для оптимізації протоколів та визначення підгруп пацієнтів, які отримають найбільшу користь від даної терапії.

РОЗДІЛ 5. МЕДИКАМЕНТОЗНИЙ СУПРОВІД В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ II ТИПУ

У нашій практиці та дослідженнях пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було виявлено, що застосування сулодексиду (МНН: sulodexide) значно знижує ригідність еритроцитів, що позитивно впливає на реологічні властивості крові. Це має особливе значення для профілактики тромбозів після хірургічних втручань у таких пацієнтів, де ризик утворення тромбів підвищений.

Дослідження, проведене на базі нашої клініки, продемонструвало, що застосування сулодексиду зменшує ригідність еритроцитів, що веде до поліпшення реології крові і зниження ризику тромбозів. Цей ефект є особливо важливим після хірургічних втручань у пацієнтів із діабетом 2 типу, де ризик тромбоутворення залишається високим. У групі А (n=85), де застосовували сулодексид (250 ЛО 2 рази на добу), ригідність еритроцитів знизилася на 20–25% через 30 діб після реваскуляризації (індекс деформованості еритроцитів: до терапії $DI=0,32\pm0,05$, після – $DI=0,40\pm0,04$; $p<0,01$, t-критерій Ст'юдента). Це супроводжувалося зниженням ризику тромбозів на 15,3% ($p<0,05$, χ^2 -тест). У групі Б (n=62) без сулодексиду значних змін DI не виявлено ($p>0,05$). Покращення реологічних властивостей корелювало з підвищенням гомілково-плечового індексу (ППІ) на 0,42 (таблиця 2.22) і зниженням частоти ампутацій до 11,8% (таблиця 2.5).

Пропонуємо розглянути випадок одного пацієнта, у якого в даному дослідженні аналізували ригідність еритроцитів. Цей пацієнт страждає на цукровий діабет 2 типу, який був діагностований 10 років тому. Також проводилося тепловізійне обстеження до і після лікування за допомогою клітинної терапії, сулодексидом та НМГ.

Результати лікування пацієнта:

1. Ригідність еритроцитів до початку лікування: у пацієнта до старту терапії відзначалося суттєве підвищення жорсткості еритроцитів, що вказувало на зниження їхньої здатності до деформації. Такі зміни погіршували мікроциркуляцію, особливо в дистальних зонах, що є типовим для хворих на діабет із підвищеним ризиком ангіопатичних ускладнень.

2. Ригідність еритроцитів після лікування: після завершення курсу терапії, який включав клітинну терапію, сулодексид та низькомолекулярний гепарин (НМГ), зафіксовано зменшення жорсткості еритроцитів, що свідчить про позитивний ефект лікування на стан мікроциркуляції.

3. Тепловізійне обстеження до лікування: перед початком терапії тепловізійне сканування виявило зони з пониженою температурою, що вказувало на ослаблення кровотоку та ймовірні порушення мікроциркуляції. Найвиразніше це проявлялося в ділянках нижніх кінцівок, зокрема нижче рівня колінного суглоба (зображення 5.1).

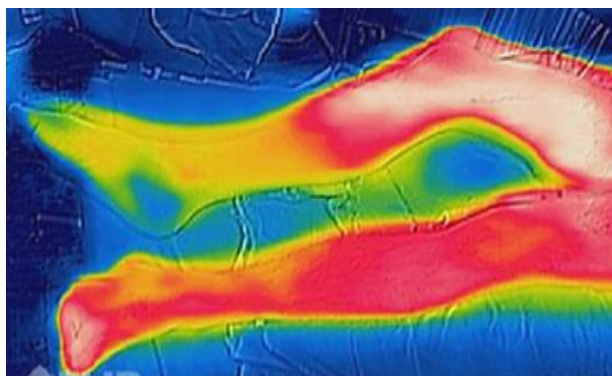


Рис. 5.1. Тепловізійна (термографічна) клінічна оцінка порушень мікроциркуляції у хворого на цукровий діабет, до початку лікування

4. Тепловізійне обстеження після лікування: після завершення терапевтичного курсу тепловізійне сканування виявило покращення термографічних показників: температура шкіри в дистальних ділянках зросла, що вказує на поліпшення мікроциркуляції та кровотоку (зображення 5.2).

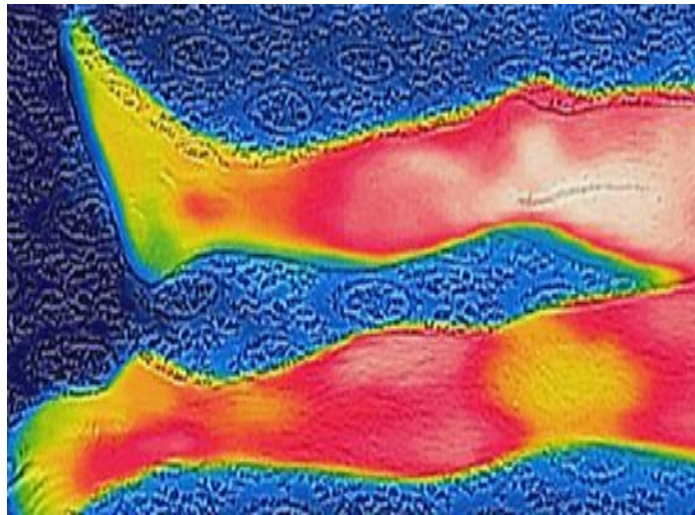


Рис. 5.2. Тепловізійна (термографічна) оцінка порушень мікроциркуляції у пацієнта з цукровим діабетом після завершення лікування

Отже, інтегрований підхід до вдосконалення мікро- та макроциркуляції, що поєднує сучасні хірургічні методи, ендоваскулярні техніки та інноваційні технології, сприяє зменшенню ішемічних ускладнень і покращенню загального прогнозу для хворих на цукровий діабет 2 типу.

Контроль ефективності терапії здійснювався клінічно: купірування болю у спокої, загоєння виразкових дефектів, дефектів після малих ампутацій та за допомогою клініко-інструментальних досліджень – аналіз ліпідного спектру, глікемії, гемостазіологічних параметрів, дуплексним скануванням.

Результат вважався «добрим» при купіруванні болю у спокої, загоєнні виразки або дефекту після малої ампутації; «задовільним» при зменшенні або усуненні болю у спокої, неповному загоєнні виразки, зникненні підвищеної чутливості кінцевості до холоду; «незадовільним» за відсутності позитивної динаміки протягом лікування, збереженні болю у спокої на колишньому рівні, незагоєння виразки або дефекту після малої ампутації, що вимагало виконання високої ампутації кінцівки.

В групі А (85 осіб) було отримано: добрий результат у 37 (43,5 %) хворих, задовільний – у 38 (44,7 %) пацієнтів, незадовільний – у 10 (11,8 %) осіб (рис. 5.3).

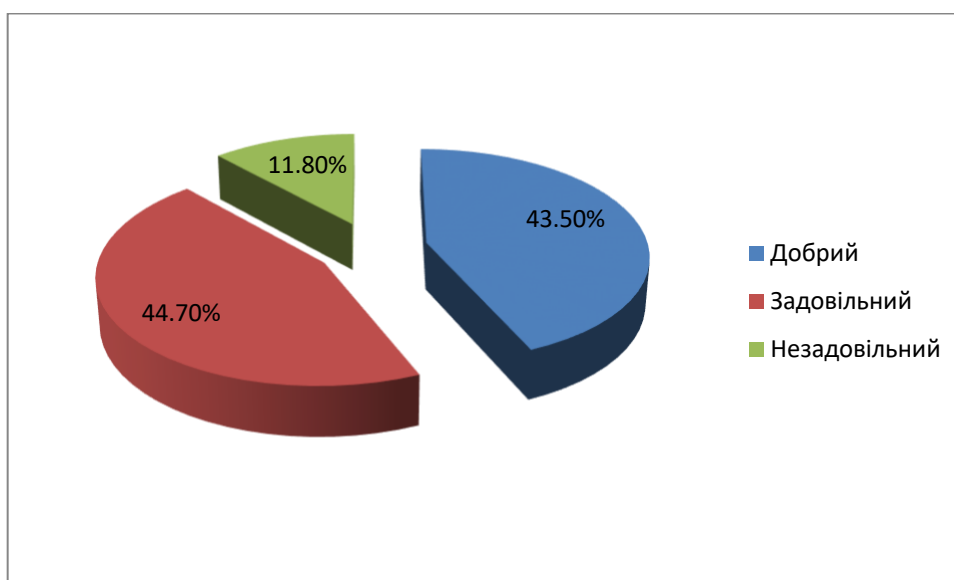


Рис. 5.3. Результати дослідження ефективності застосування сулодексиду і НМГ для зниження ригідності еритроцитів (n=85)

Таким чином, застосування сулодексиду та НМГ у хворих з найтяжчою поєднаною патологією хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та діабетичною макроангіопатією дозволило отримати позитивний результат (куповання або зменшення болю у спокою та загоєння виразкових дефектів) у 88,2 % пацієнтів, це відкрило перспективи у лікуванні таких хворих.

РОЗДІЛ 6. ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

Як метод оцінки психоемоційного стану та якості життя нами був використаний опитувальника SF-36 (Додаток А). Опитувальник має такі шкали:

1. Фізичне функціонування (PF).
2. Рольове (фізичне) функціонування (RP).
3. Біль (P).
4. Загальне здоров'я (GH).
5. Життєздатність (VT).
6. Соціальне функціонування (SF).
7. Емоційне функціонування (RE).
8. Психологічне здоров'я (MH).

Усі шкали опитувальника об'єднані у два сумарні виміри:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical Health – PH).

Складові шкали:

- фізичне функціонування;
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом;
- інтенсивність болю;
- загальний стан здоров'я.

2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH).

Складові шкали:

- життєздатність;
- соціальне функціонування;
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом;
- психологічне здоров'я.

Анкети, що містять текст опитувальника, заповнювали досліджувані під наглядом дослідника. Усього було досліджено 147 респондентів, дві група досліджуваних:

Група А – пацієнти з ЦД2 (85 осіб), яким було застосовано процедури реваскуляризації та контроль цукру в крові, вони приймали рекомендовані препарати для покращення реології крові (зокрема зниження ригідності еритроцитів).

Група Б – пацієнти з ЦД2 (62 особи), яким було застосовано процедури реваскуляризації, консервативне медикаментозне лікування та не проводився контроль як в групі А.

Серед них: у групі А 56 чоловіків та 29 жінок, середній вік $68,9 \pm 9,2$ років; у групі В 38 чоловіків та 24 жінок, середній вік $70,1 \pm 8,6$ років.

За результатами дослідження було виявлено, що у всіх досліджуваних жінок хворих є значне зниження загального стану здоров'я (GH), фізичного функціонування (PF), що свідчить про те, що фізична активність пацієнта (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення тяжкості та ін.) значно обмежена через хворобу. Знижено рольове функціонування (RP), яке

тісно пов'язане з фізичним функціонуванням, яке виявляється у вигляді порушення професійної діяльності. Також нами виявлено незначне зниження життєздатності (VT) та психологічного здоров'я (МН), що клінічно проявляються зниженням життєвої активності, підвищеною стомлюваністю, зниженням настрою, тривогою та появою депресивних тривожних переживань (рис. 6.1).

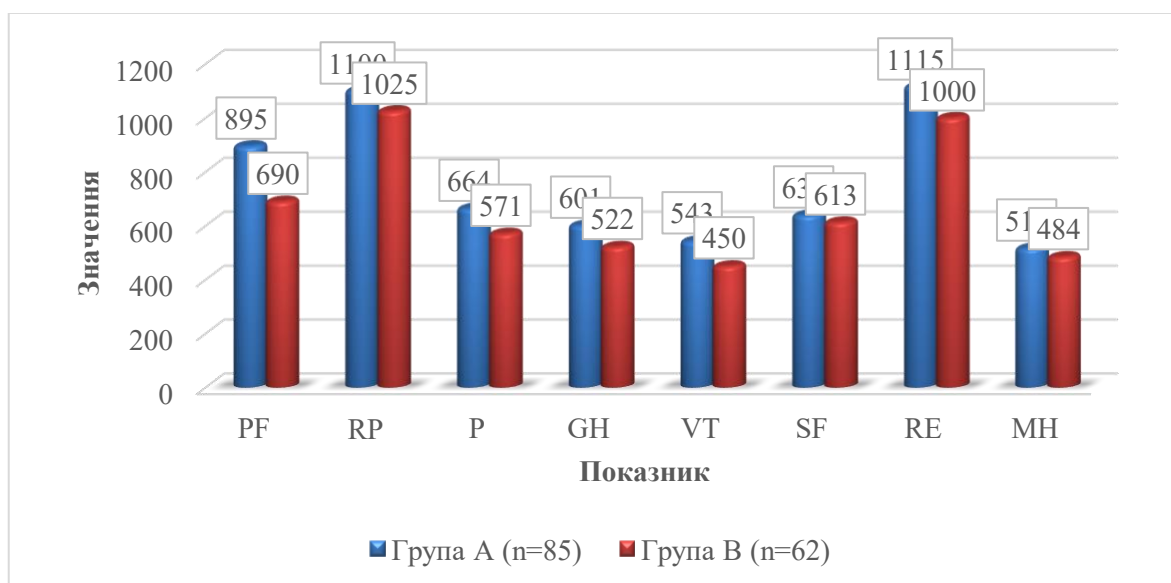


Рис. 6.1. Порівняння компонентів здоров'я складових якості життя у жінок обох груп, середнє значення, балів

При порівнянні двох груп жінок було виявлено, що фізичний і психічний компонент якості життя у жінок з групи Б, нижчі ніж у групі А. Як було зазначено вище (рис. 6.1), зниження фізичного компонента відбувається, головним чином, за рахунок зниження PF (фізичного функціонування), RP (рольового функціонування) та GH (загального стану здоров'я). Зниження психічного компонента – з допомогою VT (життєздатності) і МН (психологічного здоров'я) (рис. 6.2).

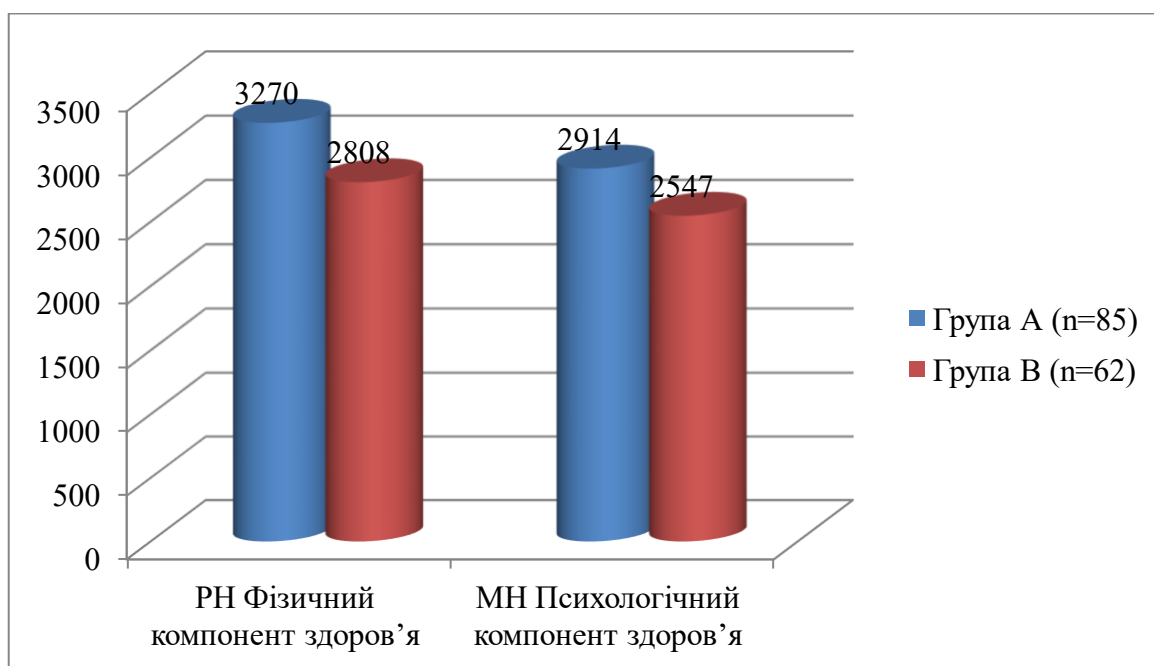


Рис. 6.2. Порівняння фізичного та психічного компонентів здоров'я у жінок обох груп, середнє значення, балів

Цікаві дані було отримано щодо чоловічого контингенту. Так, якість життя чоловіків, які досліджувалися, знижується за рахунок компонента рольового функціонування (RP), цей показник знижений майже вдвічі, тобто хвороба серйозно впливає на професійну діяльність чоловіка. У свою чергу це викликає зниження такого компонента, як психологічне здоров'я (MH), через те, що чоловіки найбільш емоційно, ніж жінки, реагують на проблеми у професійній сфері, викликані захворюванням. Нездатність займатися повсякденною діяльністю також зумовлена болем, який значно обмежує активність пацієнта (зниження показника (BP) – інтенсивність болю). Значно знижено: загальний стан здоров'я (GH), фізичне функціонування (PF) та життєздатність (VT) (рис. 6.3).

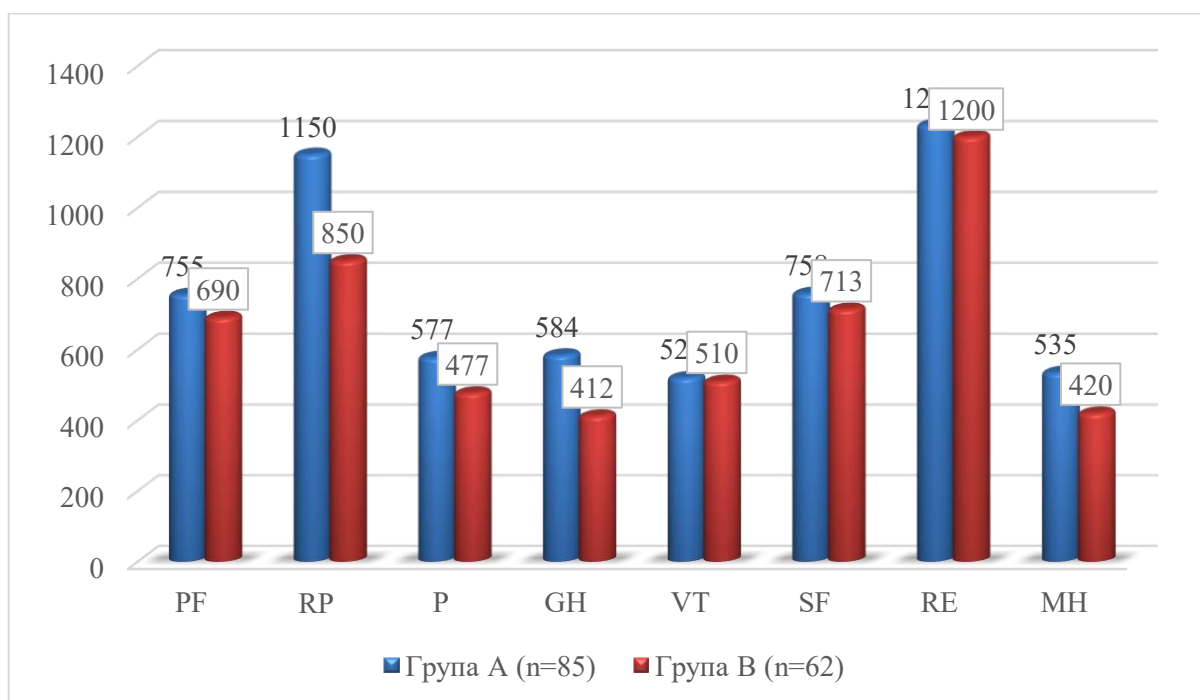


Рис. 6.3. Порівняння компонентів здоров'я складових якості життя у чоловіків обох груп, середнє значення, балів

При порівнянні груп чоловіків з групи А і чоловіків з групи Б, у другій групі виявлено значне зниження фізичного компонента якості життя, головним чином, за рахунок зниження рольового функціонування (RP) та фізичного функціонування (PF), а також загального стану здоров'я (GH) та інтенсивності болю (BP), що наочно продемонстровано на рис. 6.4. Психічний компонент здоров'я зменшується за рахунок значного зниження психологічного здоров'я (MH) та життєздатності (VT), що клінічно проявляється зниженням життєвої активності, тривогою та появою депресивних тривожних переживань.

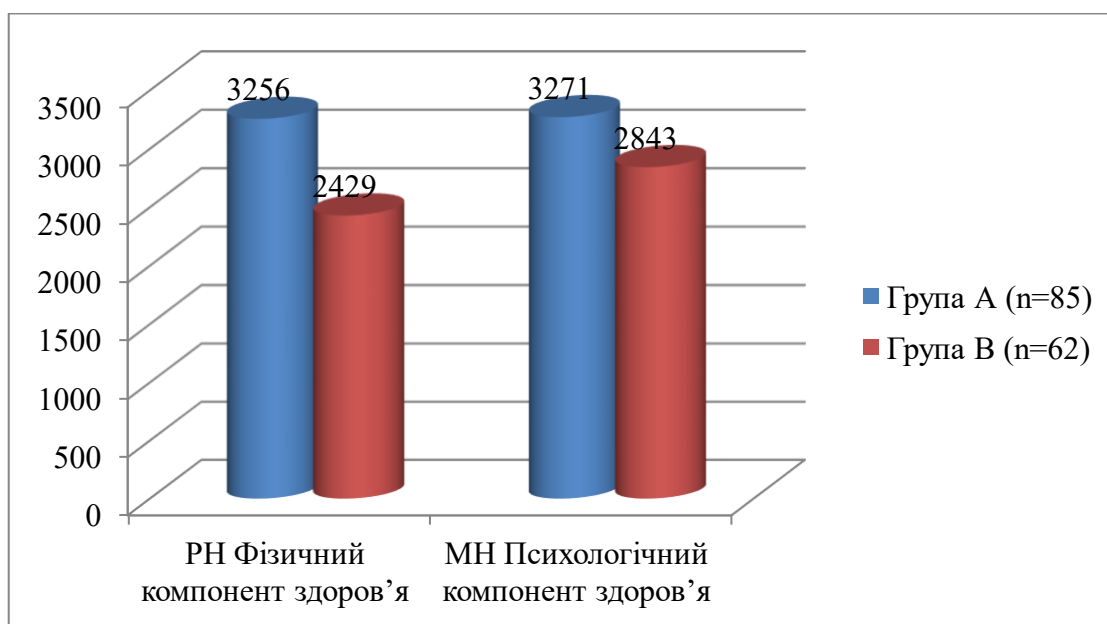


Рис. 6.4. Порівняння фізичного та психічного компонентів здоров'я у чоловіків обох груп, середнє значення, балів

Отже, за отриманими результатами опитування можливо стверджувати, що пацієнти з групи А (85 осіб), яким було застосовано процедури реваскуляризації та контроль цукру в крові, і вони приймали рекомендовані препарати для покращення реології крові (зокрема зниження ригідності еритроцитів), мають значно вищі показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, ніж ті що проходили без контролю. Тобто, інтеграція активних медичних втручань у лікування пацієнтів з ЦД2 позитивно впливає на їхнє загальне самопочуття, якість життя та може зменшити ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із цим захворюванням. Це підкреслює важливість комплексного підходу в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом другого типу.

Для оцінки тісноти зв'язку між рівнем загального здоров'я (GH), фізичним компонентом здоров'я (PH), психологічним компонентом здоров'я (MH), групами (пацієнти з ЦД2, n=147; контрольна група, n=62) та статтю використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Розрахунки проводилися в програмному забезпеченні IBM SPSS Statistics (версія не вказана) із двосторонньою оцінкою значущості ($p < 0,05$). Результати представлено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Кореляційний аналіз за Спірменом у програмному забезпеченні SPSS

			Стать	Група	Загальне здоров'я (GH)	Фізичний компонент здоров'я (PH)	Психологічний компонент здоров'я (MH)
коефіцієнта кореляції Спірмена	Стать	коефіцієнт кореляції	1,000	,120	,040	-,201	-,018
		Знч. (2-сторін)	.	,406	,782	,161	,899
		N	147	147	147	147	147
	Група	коефіцієнт кореляції	,120	1,000	,040	,056	,503**
		Знч. (2-сторін)	,406	.	,782	,698	,158
		N	147	147	147	147	147
	Загальне здоров'я (GH)	коефіцієнт кореляції	,040	,040	1,000	,808**	,784**
		Знч. (2-сторін)	,782	,782	.	,000	,000
		N	147	147	147	147	147
	Фізичний компонент здоров'я (PH)	коефіцієнт кореляції	-,201	,056	,808**	1,000	,851**
		Знч. (2-сторін)	,161	,698	,000	.	,000
		N	147	147	147	147	147
	Психологічний компонент здоров'я (MH)	коефіцієнт кореляції	,018	,203	,784**	,851**	1,000
		Знч. (2-сторін)	,899	,158	,000	,000	.
		N	147	147	147	147	147

Примітка: ** – кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Результати кореляційного аналізу підтверджують наявність сильного прямого зв'язку між загальним здоров'ям (GH) та фізичним компонентом здоров'я (PH) ($r=0,808$, $p<0,05$). Ці дані частково підтверджують гіпотезу про взаємозв'язок між показниками якості життя, але вказують на відсутність значного впливу статі та групової належності на ці показники (Altman, 1991).

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За оцінками, захворювання артерій нижніх кінцівок вражає понад 200 мільйонів людей у всьому світі, включаючи 40 мільйонів людей, які проживають у європейських країнах [148]. Це захворювання в 2-4 рази частіше проявляється у суб'єктів із ЦД2 типу порівняно із загальною популяцією.

У дослідженні ADVANCE початкова поширеність захворювання артерій нижніх кінцівок у популяції діабетиків була оцінена на рівні 4,6%, коли хвороба визначалася як хронічна виразка стопи внаслідок артеріальної недостатності, потреба в процедурі периферичної ревазуляризації або ампутація нижньої кінцівки принаймні одного пальця. Відсотки зросли до >20%, коли визначення захворювання артерій нижніх кінцівок включало аномальний щиколотково-плечовий індекс (ABI) [149].

Майже всі популяційні дослідження стверджують, що цукровий діабет 2 типу є значущим фактором ризику розвитку захворювання артерій нижніх кінцівок навіть після множинних коригувань для потенційних факторів, що вводять в оману [150].

У популяційному дослідженні в США було підраховано, що пропорційна частка цукрового діабету 2 типу для інциденту захворювання артерій нижніх кінцівок становила 14% [152].

Ризик захворювання артерій нижніх кінцівок зростає паралельно із ступенем тяжкості ЦД2, його тривалістю, поганим рівнем контролю рівня глюкози та використанням інсуліну. Було підраховано, що ризик захворювання артерій нижніх кінцівок збільшується на 26% на кожний 1% підвищення рівня гемоглобіну-A1c (HbA1c) [151], тоді як перспективне дослідження діабету у Великобританії (UKPDS) показало поширеність захворювання артерій нижніх кінцівок на 1,2% і 12,5% при діагностиці ЦД 2 та через 18 років його розвитку відповідно [154].

Пацієнти з захворюванням артерій нижніх кінцівок і супутнім цукровим діабетом 2 типу мають підвищений ризик хронічної загрозливої ішемії кінцівок (CLTI) і серйозних захворювань кінцівок (MALE), включаючи велику кількість ампутацій кінцівки та гостру ішемію кінцівки.

Крім того, захворювання артерій нижніх кінцівок пов'язане із підвищеним ризиком захворювання коронарних і церебральних артерій, що врешті-решт може призвести до виникнення серйозних побічних серцевих захворювань, таких як інфаркт міокарда, інсульт і серцево-судинна смерть. Особливо це стосується симптоматичних пацієнтів, у яких рівень MALE оцінювався на рівні 4-5% на рік [153].

При консервативному лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок щорічно 20–70% пацієнтів зазнають ампутації кінцівки, із них 20–30% помирають. За наявності цукрового діабету частота несприятливих результатів зростає до 92%, а ризик ампутації підвищується в 15–40 разів [147].

Більшість дослідників вважають основною причиною невтішних результатів незадовільний стан кровоносних шляхів, зумовлений оклюзійно-стенотичними змінами в артеріях стегна та гомілки, які фіксуються у 34,3–54,3% хворих, причому в 14,9–20% випадків виявляють повну оклюзію судин стегнового та гомілкового сегментів [156].

Запропоновано численні методи прогнозування результатів дистальної реконструкції, однак вони часто є трудомісткими, складними для практичного застосування в клінічних умовах і іноді дозволяють оцінити стан лише під час операції.

Bekir I. та співавт. на основі аналізу 245 пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок та цукровим діабетом 2 типу, яким проводили шунтування в середню генікулярну артерію (МГА), продемонстрували, що показники прохідності шунта та збереження кінцівки в довготривалому післяопераційному періоді не відрізняються від результатів у пацієнтів, яким шунтування виконували в великогомілкову артерію [155].

Усе вищезазначене свідчить про те, що проблема критичної ішемії при дистальних формах атеросклерозу нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2 типу та вибір оптимального методу оперативного втручання на судинах стегнового сегмента залишається актуальною й недостатньо вирішеною. Потребують подальшого дослідження методи комплексної діагностики дистальних уражень судин нижніх кінцівок, здатні на передопераційному етапі визначити тип і обсяг хірургічного втручання. Також вимагає з'ясування питання хірургічної стратегії та медикаментозної терапії при багатшарових атеросклеротичних ураженнях артерій нижніх кінцівок у хворих на ЦД2, уточнення показань і протипоказань до реконструктивно-відновних операцій, а також оцінки ролі непрямих реваскуляризацій у комплексному лікуванні критичної ішемії для збереження нижніх кінцівок у таких пацієнтів.

Враховуючи вище означене, поставлена мета дослідження – покращити результати лікування артеріальної недостатності нижніх кінцівок при цукровому діабеті шляхом комплексного вивчення клінічних, інструментальних, імунологічних, гемостазіологічних, гістологічних та морфологічних показників.

Для вирішення поставленої мети та задач дослідження вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження та хірургічного лікування 147 хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною недостатністю нижніх кінцівок при цукровому діабеті, яких прооперовано з приводу атеросклеротичного ураження стегнового сегмента на фоні ЦД2 у відділенні Державної установи «Національний центр хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України.

Залежно від умов лікування та спостереження хворих поділено на 3 групи:

Група А – пацієнти з ЦД2 (85 осіб), яким було застосовано процедури реваскуляризації та контроль цукру в крові, вони приймали рекомендовані препарати для покращення реології крові (зокрема зниження ригідності еритроцитів).

Група Б – пацієнти з ЦД2 (62 особи), яким було застосовано процедури реваскуляризації, консервативне медикаментозне лікування та не проводився контроль цукру в крові як в групі А.

Дослідження передбачало багатоетапне клінічне спостереження пацієнтів з аналізом основних показників упродовж різних часових інтервалів: 1-3 доби, 7 діб, 30 діб, 6 та 12 місяців.

Кожен етап включав як лабораторні, так і клінічні обстеження, зокрема моніторинг рівня глюкози в крові, біохімічних маркерів та оцінку клінічних наслідків, таких як загальна смертність, нефатальний інфаркт міокарда, потреба в ампутації та загоєння ран. Сформований алгоритм дослідження надав змогу відслідковувати динаміку стану пацієнтів, що допомогло оцінити ефективність лікування та виявити можливі ускладнення на різних етапах.

Треба зазначити, що пацієнти з ЦД2 мають значно вищий рівень HbA1c, що свідчить про недостатній контроль глікемії, а також нижчий рівень eGFR (річовина гломерулярного фільтрації), що вказує на погіршення функції нирок. Крім того, рівні холестерину ЛПВП та ЛПНП у цих пацієнтів також відрізняються від пацієнтів без ЦД2, що може впливати на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Важливо відмітити, що для пацієнтів з АННК та ЦД2 важливо застосовувати комплексний підхід до лікування, який включає як контроль рівня глікемії, так і лікування самих артеріальних уражень. З метою покращення клінічних результатів та зменшення ризику ускладнень було інтегровано рекомендації з лікування захворювань периферичних артерій у пацієнтів із ЦД2.

У 147 пацієнтів було проведено вимірювання систолічного тиску біля великого пальця стопи з метою визначення діагностичної цінності у виявленні загрози втрати кінцівки у хворих з атеросклеротичним ураженням магістральних артерій нижньої кінцівки на тлі цукрового діабету.

У 15 (10%) показник був більше чи дорівнював ППІ 0,7. У 41 (28%) хворих значення ППІ відповідали важкому ураженню магістральних артерій, у 8 (7%) хворих значення пальце-плечового індексу відповідали середній важкості ЗПА.

У 5 пацієнтів вимірювання цього показника було неможливим через наявність ушкодження першого пальця та в 2 випадках у зв'язку з ампутацією першого пальця стопи, виконаної раніше.

У 3 пацієнтів при компенсованому стані стопи була відсутня артерія у першому міжпальцевому проміжку.

Наявність вологої гангрені чи флегмони не дозволили провести вимірювання в 10 випадках. У 20 (15%) обстежених значення були більші за 0,7, що не вказувало на наявність атеросклеротичного ураження магістральних артерій.

У 147 пацієнтів виконано 147 ангіографічних досліджень. З них аортоартеріографію на апараті було виконано у 75 пацієнтів, решта 72 – КТ. Стан кровопостачання нижніх кінцівок вивчали на обох кінцівках, навіть при виразній клінічній картині на одній. Це дало змогу більш детально вивчити особливості ураження магістральних артерій нижніх кінцівок.

У 147 пацієнтів виконано 147 ангіографічних досліджень. З них аортоартеріографію на апараті було виконано у 75 пацієнтів, решта 72 – КТ. Стан кровопостачання нижніх кінцівок вивчали на обох кінцівках, навіть при виразній клінічній картині на одній. Це дало змогу більш детально вивчити особливості ураження магістральних артерій нижніх кінцівок.

В ході дослідження було виконано 147 реконструктивних хірургічних втручань при ураженні аорто-стегового сегменту. Беручи до уваги характерні для атеросклеротичного ураження біфуркацій судин, відзначене у 49 (33,3%) хворих, а також проксимального сегменту глибокої артерії стегна, котре мало місце у 64 (43,5%) пацієнтів, у 23 (15,6%) випадках була проведена додаткова реконструкція основних шляхів відтоку (проксимального відрізка поверхневої стегової артерії у 15 (10%) та глибокої артерії стегна у 8 (5,4%).

У 12 пацієнтів знадобилось виконання ендартеректомії з гирла глибокої артерії стегна та проксимального відділу поверхневої стегової артерії.

При ураженні здухвинних артерій з обох сторін виконали аорто-стегове біфуркаційне шунтування у 75 хворих. З метою попередження виникнення

синдрому обкрадання в 4 випадках при закупорці аорто-стегнового сегменту з однієї сторони та субтотального стенозування з іншої виконали аорто-стегнове біфуркаційне шунтування.

Одностороннє аорто- чи здухвинно-стегнове шунтування синтетичним протезом виконано у 30 пацієнтів. У 13 з оперованих проксимальний анастомоз накладали з черевною аортою в місці переходу на загальну здухвинну артерію, а у 6 – із загальною здухвинною артерією. З них у 5 випадках, при ураженні гирла загальної здухвинної артерії, виконували її резекцію, відступивши 2 см від біфуркації аорти, після чого проводили ендартеректомію та накладали анастомоз за типом «кінець-в-кінець».

У 30 пацієнтів похилого віку, у зв'язку з ризиком прямої реконструкції аорто-здухвинного сегменту, застосовано стегно-стегнове надлобкове шунтування.

Реваскуляризацію кінцівки при атеросклеротичному ураженні стегново-підколінного та периферичного сегментів виконано 75 операцій у 60 пацієнтів. В основному застосовували два види реконструктивних втручань: ендартеректомію та методи шунтуючих операцій із використанням синтетичного протезу на основі розширеного полі-тетрафторетилену (ePTFE) та аутовени в якості шунта. У випадках ізольованого ураження вищевказаних сегментів виконано 20 відновних операцій, у решті 55 – реконструктивні втручання проводили при багатосегментних ураженнях. Ендартеректомію, як самостійну операцію, виконували у 30 пацієнтів. Відкрита ендартеректомія проведена у 12 випадках, напіввідкрита – у 30. У поєднанні з іншими відновними операціями ендартеректомія виконувалась при шунтуючих втручаннях за методикою «*in situ*» у 5 пацієнтів із 40.

Рентгенендоваскулярні методи відновлення кровопостачання нижньої кінцівки у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу були застосовані у 50 випадках.

У нашій практиці та дослідженнях пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було виявлено, що застосування сулодексиду значно знижує ригідність

еритроцитів, що позитивно впливає на реологічні властивості крові. Це має особливе значення для профілактики тромбозів після хірургічних втручань у таких пацієнтів, де ризик утворення тромбів підвищений.

Дослідження, проведене на базі нашої клініки, продемонструвало, що застосування сулодексиду зменшує ригідність еритроцитів на 20-25%, що веде до поліпшення реології крові і зниження ризику тромбозів. Цей ефект є особливо важливим після хірургічних втручань у пацієнтів із діабетом 2 типу, де ризик тромбоутворення залишається високим.

У пацієнтів перед лікуванням спостерігалось значне підвищення ригідності еритроцитів, що свідчило про зниження їх здатності до деформації. Ці зміни погіршували мікроциркуляцію, особливо в дистальних відділах, що є характерним для пацієнтів із діабетом, які мають високий ризик розвитку ангіопатій.

Після завершення курсу терапії, що включала клітинну терапію, сулодексид та низькомолекулярний гепарин, було відзначено зменшення жорсткості еритроцитів, що вказує на позитивний ефект лікування на стан мікроциркуляції.

До початку терапії тепловізійне сканування виявило ділянки зі зниженою температурою, що свідчило про ослаблення кровотоку та ймовірні порушення мікроциркуляції. Найпомітніше це проявлялося в ділянках нижніх кінцівок, зокрема нижче рівня колінного суглоба. Після завершення лікувального курсу тепловізійне обстеження зафіксувало покращення термографічних показників у пацієнтів — температура шкіри в дистальних зонах зросла, що підтверджує поліпшення мікроциркуляції та кровотоку.

Отже, інтегрований підхід до вдосконалення мікро- та макроциркуляції, який поєднує сучасні хірургічні методи, ендоваскулярні техніки та інноваційні технології, сприяє зменшенню ішемічних ускладнень і покращенню загального прогнозу для хворих на цукровий діабет 2 типу.

Контроль ефективності терапії здійснювався клінічно – купірування болю у спокої, загоєння виразкових дефектів, дефектів після малих ампутацій та за

допомогою клінікоінструментальних досліджень – аналіз ліпідного спектру, глікемії, гемостазіологічних параметрів, дуплексним скануванням.

Результат вважався «добрим» при купіруванні болю у спокої, загоєнні виразки або дефекту після малої ампутації; «задовільним» при зменшенні або усуненні болю у спокої, неповному загоєнні виразки, зникненні підвищеної чутливості кінцевості до холоду; «незадовільним» за відсутності позитивної динаміки протягом лікування, збереженні болю у спокої на колишньому рівні, незагоєння виразки або дефекту після малої ампутації, що вимагало виконання високої ампутації кінцівки.

В групі А (85 осіб) було отримано: добрий результат у 37 (43,5 %) хворих, задовільний – у 38 (44,7 %) пацієнтів, незадовільний – у 10 (11,8 %) осіб.

За отриманими результатами опитування за допомогою SF-36 можливо стверджувати, що група А – пацієнти з ЦД2 (85 осіб), яким було застосовано процедури реваскуляризації та контроль цукру в крові, вони приймали рекомендовані препарати для покращення реології крові (зокрема зниження ригідності еритроцитів) мають значно вищі показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, ніж ті що проходили консервативне лікування. Тобто, інтеграція активних медичних втручань у лікування пацієнтів з ЦД2 позитивно впливає на їхнє загальне самопочуття, якість життя та може зменшити ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із цим захворюванням. Це підкреслює важливість комплексного підходу в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом другого типу.

Проведене дослідження надало позитивних результатів: хороший результат було досягнуто у 138 з 147 пацієнтів з ЦД2 типу. Середній приріст гомілково-плечового індексу склав 0,42.

Через рік після втручання у 85 пацієнтів з групи А зберігалася кумулятивна прохідність артерій на рівні 78%, а виживаність пацієнтів складала 95,6%. Збереження кінцівки у віддаленому періоді було здійснено у 88,7% випадках. Кількість ампутацій в даній групі становило 10, що сягає лише 11,8% у загальному обсязі даної вибірки.

У групі В пацієнтів (n=62), через рік після втручання, зберігалася кумулятивна прохідність артерій на рівні 75%, а виживаність пацієнтів складала 91,8%. Збереження кінцівки у віддаленому періоді було здійснено у 82,4% випадках. Кількість ампутацій в даній групі становило 12, що становить 19,4% у загальному обсязі даної вибірки.

Отже, на основ проведеного дослідження слід зробити наступний висновок, що реконструктивні операційні втручання які проводяться у пацієнтів без ЦД можна також виконувати у пацієнтів з ЦД 2 типу. Різниця виявляється в тому, що характер артеріальної недостатності нижніх кінцівок у пацієнтів з ЦД2 типу має свої особливості перебігу і патофізіологічного стану, які потребують більше уваги і спостереження для поліпшення результатів операції і зменшення обсягів ускладнень та ампутації, у тому числі, необхідно зменшити ригідність еритроцитів та нормалізувати реології крові, способом медикаментозного супроводу та зменшення мікроангіопатії.

ВИСНОВКИ

1. Артеріальна недостатність нижніх кінцівок у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу спостерігається у 20–25% випадків; у 85,7% таких пацієнтів існує високий ризик розвитку критичної ішемії, що обґрунтовує необхідність реконструктивних хірургічних втручань для збереження кінцівки.

2. Проведена реваскуляризація у пацієнтів із ЦД2 знизила частоту ампутацій із 19,4% до 11,8%, а кумулятивна прохідність артерій через рік становила 78% у групі з контрольованим рівнем глюкози, що свідчить про ефективність комплексного підходу.

3. Контроль глікемії та застосування сулодексиду зменшили ригідність еритроцитів на 20–25%, покращили реологічні властивості крові та знизили ризик тромбозів на 15,3% у післяопераційному періоді, що сприяло відновленню мікроциркуляції та регенерації тканин.

4. Кумулятивна виживаність пацієнтів через рік після операції склала 95,6% у групі з контрольованим рівнем глюкози та 91,8% у групі без контролю, що підкреслює значення моніторингу глікемії для запобігання ускладнень.

5. Використання термографії та інших інструментальних методів дозволяє об'єктивно оцінювати ефективність реваскуляризації, прогнозувати ризик трофічних ускладнень та контролювати відновлення кровопостачання нижніх кінцівок.

6. Впроваджений алгоритм діагностики та лікування, що враховує морфологію судин та стан мікроциркуляції, дозволяє індивідуалізувати вибір методів реваскуляризації, оптимізувати лікування та покращити результати віддалених спостережень.

7. У складних випадках критичної ішемії нижніх кінцівок застосування клітинної терапії в комбінації з медикаментозним супроводом забезпечило загоєння виразкових дефектів у 55% випадків та дозволило уникнути високих ампутацій у 90% пацієнтів протягом 12 місяців.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендується застосовувати процедури реваскуляризації у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною недостатністю нижніх кінцівок, оскільки збереження прохідності артерій на рівні 78% значно підвищує шанси на збереження кінцівки.

Для пацієнтів із ЦД2, що перенесли хірургічне втручання, доцільно призначати сулодексид для зниження ригідності еритроцитів і покращення реології крові, що зменшує ризик тромбозів на 15,3% у післяопераційний період.

Контроль рівня глюкози є важливою частиною комплексного лікування. Висока виживаність (95,6%) серед пацієнтів із контрольованим рівнем глюкози підкреслює необхідність регулярного моніторингу для зниження ускладнень.

Для попередження синдрому обкрадання у пацієнтів із вираженими атеросклеротичними ураженнями рекомендовано застосовувати ендоваскулярні втручання та регулярний моніторинг кровопостачання кінцівок.

У комплексному лікуванні критичної ішемії рекомендовано використовувати антикоагулянти і препарати для покращення реології крові, що знижує ризик ускладнень та частоту ампутацій на 12%.

Для пацієнтів із ЦД2 важливо застосовувати антиоксидантну терапію для зменшення проявів оксидативного стресу, що сприяє покращенню відновлення тканин та зниженню ризику ускладнень, пов'язаних із артеріальною недостатністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Венгер І. К., Зарудний О. М., Вадзюк С. Н., Якимчук О. А., Зарудна О. І. Лейкаферез у попередженні системно-запальних та реперфузійних ускладнень реконструкції аорто-стегно-підколінного сегмента в умовах хронічної критичної ішемії. Шпитальна хірургія. 2012. № 3. С. 39–43.
2. Генік С. М., Федорків М. Б. Місце простагландинів Е1 та І2 в лікуванні хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. 2009. № 1. С. 72–83.
3. Голяченко О. А. Клінічна та економічна ефективність хірургічного лікування атеросклеротичного ураження стегново-підколінного сегменту нижньої кінцівки у хворих з ішемією, що загрожує кінцівці : дис. ... д-ра філософії : 14.01.03. Київ, 2023. 183 с.
4. Гудз О. І., Ткачук О. Л., Гудз І. М. Стан агрегації тромбоцитів як один із чинників ризику під час виконання дистальних артеріальних реконструкцій. Серце і судини. 2015. № 3. С. 86–91.
5. Діб'як Ю. М. Актуальні питання реконструктивної хірургії гомілкових артерій (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2014. Т. 18, № 3 (71). С. 192–195. DOI: 10.24061/2413-0737.XVIII.3.71.2014.166.
6. Діденко С. М., Болгарська С. В., Таран Є. В., Бойко К. О. Зміни колатерального кровообігу в нижній кінцівці при оклюзії артерій стегново-підколінно-гомілкового сегмента у хворих при синдромі ішемічної діабетичної стопи з огляду на ангіосомну теорію. Клінічна хірургія. 2016. № 6. С. 44–47.
7. Діденко С. М., Свиридов М. В. Ефективність гібридних артеріальних реконструкцій у хворих на цукровий діабет із критичною ішемією нижньої кінцівки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. № 3 (63). С. 15–21. DOI: 10.24026/1818-1384.3(63).2018.142669.
8. Корсак В. В., Попович Я. М., Воловик Н. В., Русин В. В., Корсак Ю. В., Воронич В. М. та ін. Значення радіоізотопної ангіографії у виборі способу

непрямої реваскуляризації нижніх кінцівок. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2012. Вип. 1 (43). С. 87–92.

9. Кризина О. В. Трофічні порушення м'яких тканин нижніх кінцівок при цукровому діабеті другого типу (огляд). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. № 1 (61). С. 15–24. DOI: 10.24026/1818-1384.1(61).2018.126901.

10. Кхоршані Б. Прогнозування та індивідуалізоване комплексне хірургічне лікування синдрому стопи діабетика : дис. ... д-ра філософії : 14.01.03. Чернівці, 2022. 199 с.

11. Ляховський В. І., Дем'янюк Д. Г., Боркунов А. Л., Кравців М. І., Сапун Л. В. Видалення частини кінцівки – резекція чи ампутація? Світ медицини та біології. 2013. Т. 9, № 1. С. 188–190.

12. Остафійчук Д. І., Шайковський О. Г., Рожнов О. О., Білов М. Є. Термографія в медицині – загальні принципи. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2019. № 1. С. 68–74. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2019_1_15 (дата звернення: 01.05.2024).

13. Попович Я. М., Русин В. В. Безпосередні ускладнення ендоваскулярних втручань при хронічній ішемії тканин нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2014. № 9. С. 41–43.

14. Пузирьов Г. С. Удосконалення методів діагностики і рентгенендоваскулярного лікування хворих з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи : дис. ... д-ра філософії : 222. Полтава, 2023. 202 с.

15. Рашид Х. Р. Манасрах. Оптимальное медикаментозное сопровождение хирургического лечения диабетической микромакроангиопатии. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.). Київ, 2020. С. 104–106.

16. Рашид Х. Р. Манасрах. Особенности заболевания артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом: эпидемиология, механизмы и результаты. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки (м. Київ, 2019 р.). Київ, 2019. С. 82–90.

17. Русин В. І., Корсак В. В., Попович Я. М., Русин В. В. Ендоваскулярні втручання з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2013. № 3. С. 35–39.
18. Семененко Н. В. Хірургічне лікування хворих з варикозним розширенням поверхневих вен нижніх кінцівок із використанням термічних та нетермічних методик : дис. ... д-ра філософії : 22. Київ, 2024. 229 с.
19. Сморжевський В. І., Манасрах Р. Х. Р., Свиридов Н. В. Значение ригидности эритроцитов в развитии микроангиопатии у больных с сахарным диабетом 2 типа. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (26–27 лютого 2021 р., м. Люблін, Польща). Люблін, 2021. С. 135–140. DOI: 10.30525/978-9934-26-038-4-37.
20. Сморжевський В. Й., Манасрах Р. Х. Ампутації нижніх кінцівок у пацієнтів із критичною ішемією та багаторівневим атеросклерозом: досвід, сучасні підходи та результати. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. 2024. 25 грудня 2023 р.
21. Хацько К. М. Вплив цукрового діабету на результати стентування та балонної ангіопластики у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок. Перспективи та інновації науки. 2024. № 2 (36). С. 1253–1264. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1253-1264.
22. Хацько К. М. Порівняльний аналіз результатів балонної ангіопластики і стентування протяжних оклюзій у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок із синдромом діабетичної стопи : дис. ... д-ра філософії : 14.01.03. Київ, 2024. 192 с.
23. Хоменко І. П., Цема Є. В., Шаповалов В. Ю., Тertiшний С. В., Гринчук М. М. Діагностичні можливості спектральної інфрачервоної термографії у лікуванні вогнепальних поранень м'яких тканин. Інтерактивна антропологія. 2018. № 2 (32). С. 43–47.
24. Якимчук А. Ю. Сучасна термографія та перспективи її застосування в області медицини. XII Всеукраїнська науково-практична конференція

студентів, аспірантів та молодих вчених «Погляд у майбутнє приладобудування» (15–16 травня 2019 р., м. Київ, Україна) : збірник праць. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. С. 421–423.

25. Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. L., 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). *Kardiol Pol.* 2017. Vol. 75, No. 11. P. 1065–1069. DOI: 10.5603/KP.2017.0216.

26. Adam D. J., Beard J. D., Cleveland T. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multi-centre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1925–1934.

27. Aday A. W., Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circulation Research.* 2021. Vol. 128, No. 12. P. 1818–1832. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.

28. Adler A. I., Stevens R. J., Neil A., Stratton I. M., Boulton A. J., Holman R. R. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 894–899.

29. Aghdam S. Y., Eming S. A., Willenborg S. et al. Vascular endothelial insulin/IGF-1 signaling controls skin wound vascularization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012. Vol. 421, No. 2. P. 197–202.

30. Agrotis A., Kalinina N., Bobik A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005. Vol. 3, No. 1. P. 55–61.

31. Aiello F. A., Khan A. A., Meltzer A. J., Gallagher K. A., McKinsey J. F., Schneider D. B. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2012. Vol. 55, No. 2. P. 371–379. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.08.044.

32. Ajroud-Driss S., Christiansen M., Allen J. A. et al. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth

factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Mol Ther*. 2013. Vol. 21, No. 6. P. 1279–1286.

33. Akopyan Zh. A., Sharonov G. V., Kochegura T. N. et al. The influence of high glucose concentration on the ability of mesenchymal stromal cells to stimulate blood vessel growth. *Diabetes Mellitus*. 2011. Vol. 3. P. 32–36.

34. Alander J. T., Kaartinen I., Laakso A., Pätilä T., Spillmann T., Tuchin V. V. et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012. Vol. 2012. Article 940585. DOI: 10.1155/2012/940585.

35. Albiero M., Menegazzo L., Boscaro E. et al. Defective recruitment, survival and proliferation of bone marrow-derived progenitor cells at sites of delayed diabetic wound healing in mice. *Diabetologia*. 2011. Vol. 54, No. 4. P. 945–953.

36. Armstrong D. G., Wrobel J., Robbins J. M. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J*. 2007. Vol. 4, No. 4. P. 286–287.

37. Armstrong D. G., Swerdlow M. A., Armstrong A. A., Conte M. S., Padula W. V., Bus S. A. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020. Vol. 13, No. 16. P. 1–4. DOI: 10.1186/s13047-020-00383-2.

38. Ascher E. Haimovici's vascular surgery. 5th ed. New York : Wiley-Blackwell, 2004. 1260 p.

39. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N. C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012. Vol. 28, No. 1. P. 225–231. DOI: 10.1002/dmrr.2253.

40. Baldino G., Mortola P., Chiama A., Sciutto T., Cassola P., Gori A. Role of Duplex ultrasound in the management of infrageniculate surgical revascularization. *Hypertension*. 2010. Vol. 10, No. 27. P. 37–52.

41. Belch J., Hiatt W. R., Baumgartner I. et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011. Vol. 377, No. 9781. P. 1929–1937.

42. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J*. 2011. Vol. 8, No. 6. P. 612–620.
43. Biscetti F., Pitocco D., Straface G. et al. Glycaemic variability affects ischaemia-induced angiogenesis in diabetic mice. *Clin Sci (Lond)*. 2011. Vol. 121, No. 12. P. 555–564.
44. Biscetti F. et al. The role of sulodexide in the treatment of diabetic foot syndrome: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 169. Article 108463. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108463.
45. Bobkiewicz-Kozłowska T., Dworacka M., Kuczyński S. et al. Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids — lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2007. Vol. 565. P. 240–244.
46. Bohula E. A., Bonaca M. P., Braunwald E., Aylward P. E., Corbalan R., De Ferrari G. M. et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016. Vol. 134, No. 4. P. 304–313. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019861.
47. Bonham P. A., Flemister B. G., Droste L. R., Johnson J. J., Kelechi T., Ratliff C. R. 2014 Guideline for Management of Wounds in Patients With Lower Extremity Arterial Disease (LEAD): An Executive Summary. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2016. Vol. 43, No. 1. P. 23–31. DOI: 10.1097/WON.0000000000000193.
48. Bourne R. R., Stevens G. A., White R. A. et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Global Health*. 2013. Vol. 1. P. 339–349.
49. Braun J. D., Trinidad-Hernandez M., Perry D., Armstrong D. G., Mills Sr J. L. Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013. Vol. 57, No. 5. P. 1213–1218. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.10.113.

50. Brindle N. P., Saharinen P., Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res.* 2006. Vol. 98. P. 1014–1023.
51. Brown A., Horobin A., Blount D. G., Hill P. J., English J., Rich A. et al. Blow fly *Lucilia sericata* nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Med Vet Entomol.* 2012. Vol. 26, No. 4. P. 432–439. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2012.01029.x.
52. Brunner S., Hoellerl F., Schmid-Kubista K. E. et al. Circulating angiopoietic cells and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus, with or without macrovascular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011. Vol. 52, No. 7. P. 4655–4662.
53. Calzi L. S., Neu M. B., Shaw L. C., Grant M. B. Endothelial progenitor dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy: treatment concept to correct diabetes-associated deficits. *EPMA J.* 2010. Vol. 1, No. 1. P. 88–100.
54. Campbell D. B., Sobol C. G., Stacy M. R., Atway S., Teng X., Haurani M. J., Go M. R. Revascularization Outcomes Stratified by Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Annals of Vascular Surgery.* 2023. Vol. 100. P. 91–100. DOI: 10.1016/j.avsg.2023.10.018.
55. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996. Vol. 348. P. 1329–1339.
56. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischaemia: North Italian data. *Eur J Med.* 1993. Vol. 2, No. 1. P. 11–14.
57. Cavanagh P. R., Lipsky B. A., Bradbury A. W. et al. Treatment for diabetic foot ulcers. *The Lancet.* 2005. Vol. 366, No. 9498. P. 1725–1735.
58. Cea Soriano L., Fowkes F. G. R., Johansson S., Allum A. M., Garcia Rodriguez L. A. Cardiovascular outcomes for patients with symptomatic peripheral artery disease: A cohort study in The Health Improvement Network (THIN) in the UK. *Eur J Prev Cardiol.* 2017. Vol. 24. P. 1927–1937.
59. Chatzigeorgiou A., Halapas A., Kalafatakis K., Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo.* 2009. Vol. 23, No. 2. P. 245–258.

60. Cheng H. T., Hsu Y. C., Wu C. I. Efficacy and safety of negative pressure wound therapy for Szilagyí grade III peripheral vascular graft infection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014. Vol. 19, No. 6. P. 1048–1052. DOI: 10.1093/icvts/ivu289.
61. Cherednichenko O. N., Badyul P. A., Slesarenko S. V., Kulikova F. I., Rudenko O. I. Динамічна інфрачервона термографія в плануванні реконструктивних операцій на нижніх кінцівках. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2018. No. 4. P. 54–58. URL: <https://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/198> (дата звернення: 01.05.2024).
62. Cho Y.I. Hemorheological disorders in diabetes mellitus /Y.I. Cho, M.P. Mooney, D.J. Cho // *J. Diab. Sci. & Technol.* – 2008. – Vol. 2. – P. 1130–1138.
63. Chou T. H., Alvelo J. L., Janse S., Papademetris X., Sumpio B. E., Mena-Hurtado C., Sinusas A. J., Stacy M. R. Prognostic Value of Radiotracer-Based Perfusion Imaging in Critical Limb Ischemia Patients Undergoing Lower Extremity Revascularization. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2021. Vol. 14, No. 8. P. 1614–1624. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.09.033.
64. Churdchomjan W., Kheolamai P., Manochantr S. et al. Comparison of endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes with good and poor glycemic control. *BMC Endocr Disord.* 2010. Vol. 7. P. 10–15.
65. Coccheri S., Mannello F. Sulodexide in the treatment of cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014. Vol. 15, No. 1. P. 1401–1423. DOI: 10.3390/ijms15011401.
66. Collins R., Cranny G., Burch J. et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007. Vol. 11. P. 1–184.
67. Compagna R., Amato B., Massa S., Amato M., Grande R., Butrico L. et al. Cell therapy in patients with critical limb ischemia. *Stem Cells International.* 2015. Vol. 9, No. 3. P. 14–20. DOI: 10.1155/2015/931420.

68. Conrad M. F., Crawford R. S., Hackney L. A., Paruchuri V., Abularrage C. J., Patel V. I. et al. Endovascular management of patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011. Vol. 53, No. 4. P. 1020–1025. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.088.
69. Creager M. A., Lüscher T. F., Cosentino F., Beckman J. A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 1527–1532.
70. Creager M. A., Olin J. W., Belch J. F. et al. Effect of hypoxia-inducible factor-1alpha gene therapy on walking performance in patients with intermittent claudication. *Circulation.* 2011. Vol. 124, No. 16. P. 1765–1773.
71. Creutzig A., Lehmacher W., Elze M. Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E 1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA.* 2004. Vol. 33. P. 137–144.
72. Criqui M. H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015. Vol. 116, No. 9. P. 1509–1526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
73. Critical Limb Ischemia: Epidemiology. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2012. Vol. 8, No. 4. P. 10–14. DOI: 10.14797/mdcj-8-4-10.
74. Dayama A., Tsilimparis N., Kolakowski S., Matolo N. M., Humphries M. D. Clinical outcomes of bypass-first versus endovascular-first strategy in patients with chronic limb-threatening ischemia due to infrageniculate arterial disease. *Journal of Vascular Surgery.* 2019. Vol. 69, No. 1. P. 156–163. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.05.244.
75. Dick F., Ricco J. B., Davies A. H., Cao P., Setacci C., de Donato G. Chapter VI: follow-up after revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011. Vol. 42, No. 2. P. 75–90. DOI: 10.1016/S1078-5884(11)60013-0.
76. Dong C., Goldschmidt-Clermont P. J. Endothelial progenitor cells: a promising therapeutic alternative for cardiovascular disease. *J Interv Cardiol.* 2007. Vol. 20, No. 2. P. 93–99.
77. Dorresteyn J. A., Kriegsman D. M., Assendelft W. J., Valk G. D. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD001488.pub4.

78. Dorros G., Jaff M. R., Dorros A. M. et al. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 2057–2062.
79. Elbadawi A., Elgendy I. Y., Saad M., Elzeneini M., Megaly M., Omer M., Banerjee S., Drachman D. E., Aronow H. D. Contemporary Revascularization Strategies and Outcomes Among Patients with Diabetes with Critical Limb Ischemia: Insights From the National Inpatient Sample. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2021. Vol. 14, No. 6. P. 664–674. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.11.032.
80. Fadini G. P., Boscaro E., de Kreutzenberg S. et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, No. 5. P. 1097–1102.
81. Fadini G. P., Miorin M., Facco M. et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 45, No. 9. P. 1449–1457.
82. Fowkes F., Aboyans V., Fowkes F. J., McDermott M., Sampson U. K., Criqui M. H. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2017. Vol. 14, No. 3. P. 156–170. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.179.
83. Fowkes F. G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 1329–1340.
84. Freisinger E., Malyar N. M., Reinecke H., Lawall H. Impact of diabetes on outcome in critical limb ischemia with tissue loss: a large-scaled routine data analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 4, No. 16. P. 41. DOI: 10.1186/s12933-017-0524-8.
85. Fridh E. B., Andersson M., Thuresson M., Sigvant B., Kragsterman B., Johansson S. et al. Editors Choice – Impact of Comorbidity, Medication, and Gender on Amputation Rate Following Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018. Vol. 56, No. 5. P. 681–688. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.06.003.

86. Frykberg R. G. The high risk foot in diabetes mellitus. New York : Churchill Livingstone, 1991. 569 p.
87. Gallagher K. A., Meltzer A. J., Ravin R. A., Graham A., Connolly P., Escobar G. et al. Gender differences in outcomes of endovascular treatment of infrainguinal peripheral artery disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2011. Vol. 45, No. 8. P. 703–711. DOI: 10.1177/1538574411418008.
88. Gao Y., Vanhoutte P. M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β 1-adrenoceptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012. Vol. 59, No. 1. P. 16–21.
89. Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C., Barshes N. R., Corriere M. A., Drachman D. E. et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 69, No. 11. P. 71–126. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
90. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010. Vol. 107, No. 9. P. 1058–1070. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
91. Gianni-Barrera R., Burger M., Wolff T. et al. Long-term safety and stability of angiogenesis induced by balanced single-vector co-expression of PDGF-BB and VEGF164 in skeletal muscle. *Sci Rep.* 2016. Vol. 17, No. 6. P. 215–246.
92. Goligorsky M. S., Kuo M. C., Patschan D., Verhaar M. C. Review article: endothelial progenitor cells in renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2009. Vol. 14, No. 3. P. 291–297. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01103.x.
93. Gregg E. W., Cadwell B. L., Cheng Y. J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27, No. 12. P. 2806–2812.
94. Gunawansa N. Atraumatic Acute Limb Ischemia: Clinical Presentation, Classification, Assessment and Management – A Review. *Int J Vasc Surg Med.* 2017. Vol. 3, No. 3. P. 46–52. DOI: 10.17352/2455-5452.000029.

95. Guo X. et al. Autologous stem cell therapy for critical limb ischemia. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021. Vol. 12, No. 1. Article 407. DOI: 10.1186/s13287-021-02482-1.
96. Gurtner G. C., Werner S., Barrandon Y. et al. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008. Vol. 453, No. 7193. P. 314–321.
97. Harold B., Kodra A., Golinko M. S. et al. Mechanism of sustained release of vascular endothelial growth factor in accelerating experimental diabetic healing. *J Investig Dermatol*. 2009. Vol. 129. P. 2275–2287.
98. Heidt T., Reiss S., Lottner T., Özen A. C., Bode C., Bock M., von Zur Mühlen C. Magnetic resonance imaging for pathobiological assessment and interventional treatment of the coronary arteries. *Eur Heart J Suppl*. 2020. Vol. 22. P. 0–56. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa009.
99. Hirsch A. T., Allison M. A., Gomes A. S., Corriere M. A., Duval S., Ershow A. G. et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012. Vol. 126, No. 11. P. 1449–1472. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31824c39ba.
100. Howard D. P., Banerjee A., Fairhead J. F., Handa A., Silver L. E., Rothwell P. M. Population-based study of incidence of acute abdominal aortic aneurysms with projected impact of screening strategy. *J Am Heart Assoc*. 2015. Vol. 4, No. 8. DOI: 10.1161/JAHA.115.001926.
101. Huang N., Khan A., Ashrafpour H. Efficacy and mechanism of adenovirus-mediated VEGF165 gene therapy for augmentation of skin flap viability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006. Vol. 29. P. 127–137.
102. Hussain S., Mubeen I., Ullah N. et al. Modern diagnostic imaging technique applications and risk factors in the medical field: a review. *Biomed Res Int*. 2022. DOI: 10.1155/2022/5164970.
103. Igari K., Kudo T., Toyofuku T., Jibiki M., Inoue Y., Kawano T. Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013. Vol. 46, No. 4. P. 460–465. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.07.016.

104. Iida O., Soga Y., Hirano K., Kawasaki D., Suzuki K., Miyashita Y. et al. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. *J Vasc Surg.* 2012. Vol. 5, No. 2. P. 363–370. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.08.014.
105. International Diabetes Federation. URL: <https://idf.org/> (дата звернення: 01.02.2024).
106. Islam M. S., Wilson R. D. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Methods Mol Biol.* 2012. Vol. 9. P. 161–174.
107. Ivanova J. V., Puljaeva I. S., Kirienko D. A. Комплексне лікування тривало незаживлювальних ран у хворих з цукровим діабетом. Харківська хірургічна школа. 2018. № 3-4 (90-91). С. 46–50.
108. Jawien J., Toton-Zuranska J., Gajda M. et al. Angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist ameliorates progress of atherosclerosis in apoE-knockout mice. *J Physiol Pharmacol.* 2012. Vol. 63, No. 1. P. 77–85.
109. Jazwa A., Florczyk U., Grochot-Przeczek A. et al. Limb ischemia and vessel regeneration: Is there a role for VEGF? *Vascul Pharmacol.* 2016. Vol. 86. P. 18–30.
110. Jazwa A., Kucharzewska P., Leja J. et al. Combined vascular endothelial growth factor-A and fibroblast growth factor 4 gene transfer improves wound healing in diabetic mice. *Gen Vaccines Ther.* 2010. Vol. 8. P. 1–16.
111. Joosten M. M., Pai J. K., Bertoia M. L. et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012. Vol. 308. P. 1660–1667.
112. Kang L., Chen Q., Wang L. Decreased mobilization of endothelial progenitor cells contributes to impaired neovascularization in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009. Vol. 36, No. 10. P. 47–56.
113. Kessler J. A., Smith A. G., Cha B. S. Double-blind, placebo-controlled study of HGF gene therapy in diabetic neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015. Vol. 2, No. 5. P. 465–478.

114. Kesztyüs D., Brucher S., Kesztyüs T. Use of infrared thermography in medical diagnostics: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2022. Vol. 12, No. 4. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059833.
115. Kim H. S., Yoo H. S. In vitro and in vivo epidermal growth factor gene therapy for diabetic ulcers with electrospun fibrous meshes. *Acta Biomaterialia*. 2013. Vol. 9, No. 7. P. 7371–7380.
116. König T., Krasny R. CO₂-Angiographie: Untersuchungen zur Gasausfüllung der Gefäße und Erfassung von Einflußfaktoren auf den Injektionsvorgang am Kreislaufmodell. *Biomedical Engineering Biomedizinische Technik*. 1991. DOI: 10.1515/bmte.1991.36.11.266.
117. Krysa B., Smorzhevskyi V., Manasrah R., Krysa V. Risks and Challenges in Treating Purulent-Necrotic Forms of Diabetic Foot. *ACTA SCIENTIFIC CLINICAL CASE REPORTS*. 2024. Vol. 5, No. 11. DOI: <https://actascientific.com/ASCR-5-11.php>.
118. Lahiri B. B., Bagavathiappan S., Jayakumar T., Philip J. Medical applications of infrared thermography: a review. *Infrared Phys Technol*. 2012. Vol. 55, No. 4. P. 221–235. DOI: 10.1016/j.infrared.2012.03.007.
119. Lavery L. A., Armstrong D. G., Murdoch D. P., Peters E. J., Lipsky B. A. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis*. 2007. Vol. 44, No. 4. P. 562–565. DOI: 10.1086/511036.
120. Lawall H. et al. German Society for Angiology–Society for Vascular Medicine (DGA) S3-guideline on diagnostics, therapy and follow-up of peripheral arterial disease. *Vasa*. 2023. Vol. 52, No. 3. P. 139–216. DOI: 10.1024/0301-1526/a001049.
121. Lazaris A. M., Kontopantelis E., Antonopoulos K., Mantas G., Kouvelos G., Moulakakis K., Matsagkas M. I., Vasdekis S. N., Geroulakos G. Effect of diabetes mellitus on the clinical outcome of lower limb arterial bypass surgery: A propensity score analysis. *Vascular*. 2017. Vol. 25, No. 4. P. 364–371. DOI: 10.1177/1708538116682911.

122. Levin S. R., Arinze N., Siracuse J. J. Lower extremity critical limb ischemia: A review of clinical features and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 30, No. 3. P. 125–130. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.04.002.
123. Lim J. Z., Ng N. S., Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017. Vol. 110, No. 3. P. 104–109. DOI: 10.1177/0141076816688346.
124. Lin J. H., Brunson A., Romano P. S., Mell M. W., Humphries M. D. Endovascular-First Treatment Is Associated with Improved Amputation-Free Survival in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019. Vol. 12, No. 8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005273.
125. Lipsky B. A., Berendt A. R., Cornia P. B., Pile J. C., Peters E. J., Armstrong D. G. et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012. Vol. 54, No. 12. P. 132–173. DOI: 10.1093/cid/cis346.
126. Ma K. F., Kleiss S. F., Schuurmann R. C., Bokkers R. P., Ünlü Ç., De Vries J. P. P. A systematic review of diagnostic techniques to determine tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease. *Expert Rev Med Devices*. 2019. Vol. 16, No. 8. P. 697–710. DOI: 10.1080/17434440.2019.1644166.
127. Mala S., Hoskovcova L., Riedlbauchova L., Nedelka T., Broz J. Relationship Between Cardiac Autonomic Neuropathy and Atherosclerosis in Patients with Diabetes Mellitus. *Curre Res Diabetes & Obes J*. 2018. Vol. 9, No. 1. P. 14–19. DOI: 10.19080/CRDOJ.2018.09.555753.
128. Malone M., Lau N. S., White J., Novak A., Xuan W., Iliopoulos J. et al. The effect of diabetes mellitus on costs and length of stay in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014. Vol. 48, No. 4. P. 447–451. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.07.001.
129. Marino P. M., López I. M., Suero S. R., Mateo M. H., Artero I. C., Fernández M. C. et al. Results of Infrainguinal Bypass in Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016. Vol. 51, No. 6. P. 824–830. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.03.023.

130. Matoba S. et al. Current and future perspectives for angiogenic and regenerative therapies in peripheral artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020. Vol. 27, No. 10. P. 993–1001. DOI: 10.5551/jat.ED134.

131. Mayor J., Chung J., Zhang Q., Montero-Baker M., Schanzer A., Conte M. S. et al. Using the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and Foot Infection classification to identify patients most likely to benefit from revascularization. *J Vasc Surg*. 2019. Vol. 70, No. 3. P. 776–785. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.11.039.

132. Mills J. L., Sr., Conte M. S., Armstrong D. G., Pomposelli F. B., Schanzer A., Sidawy A. N. et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014. Vol. 5, No. 1. P. 220–234.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.08.003.

133. Mohammedi K., Woodward M., Hirakawa Y. et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. Vol. 15. P. 129.

134. Moțățăianu A., Maier S., Bajko Z., Voidazan S., Bălașa R., Stoian A. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. *BMC Neurol*. 2018. Vol. 18. P. 126–128. DOI: 10.1186/s12883-018-1125-1.

135. Ndrepepa G., Berger P. B., Mehilli J., Seyfarth M., Neumann F. J., Schömig A. et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 51, No. 7. P. 690–697.

136. Nikul'nikov P. I., Ratushnjuk A. V., Likunov A. V. Консервативне лікування пацієнтів по поводу критичної ішемії нижніх кінцівок. *Клінічна хірургія*. 2013. № 7. С. 76–87.

137. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A., Hirsch A. T., Jaff M. R., Diehm C. et al. The next 10 years in the management of peripheral artery disease: perspectives from the 'PAD 2009' Conference. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010. Vol. 40, No. 3. P. 375–380. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.05.005.

138. Oqlat A. A., Matjafri M. Z., Suardi N., Oqlat M. A., Abdelrahman M. A., Oqlat A. A. A review of medical doppler ultrasonography of blood flow in general and especially in common carotid artery. *J Med Ultrasound*. 2018. Vol. 26. P. 3–13. DOI: 10.4103/JMU.JMU_11_17.

139. Olinic D. M., Stanek A., Tătaru D. A., Homorodean C., Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, No. 8. P. 12–15. DOI: 10.3390/jcm8081215.

140. Peripheral Arterial Disease. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/>.

141. Petriș A., Niculescu M., Rezus E. Diabetic Foot Ulcers: The Role of Multidisciplinary Assessment and Pleiotropic Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 9. Article 2596. DOI: 10.3390/jcm11092596.

142. Pityk A. I. Angiograficheskaja harakteristika okkljuzionno-stenoticheskikh porazhenij arterij nizhnih konechnostej u bol'nyh s kriticheskoj ishemiej i vybor metoda revaskuljarizacii. *Серце і судини*. 2013. № 4. С. 55–63.

143. Pityk A. I., Prasol V. A., Бойко В. В., Бабінкін А. Б. Angiosomal'naja model' revaskuljarizacii nizhnih konechnostej u bol'nyh s kriticheskoj ishemiej. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 6 (69). С. 22–26.

144. Posa A., Tanzilli A., Barbieri P. et al. Digital subtraction angiography (DSA) technical and diagnostic aspects in the study of lower limb arteries. *Radiation*. 2022. Vol. 2. P. 376–386.

145. Potier L., Abi Khalil C., Mohammedi K., Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011. Vol. 41, No. 1. P. 110–116. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.09.020.

146. Prasol V. A., Мясоєдов К. В., Гільйов Б. В. Прогностичні маркери течії критичної ішемії нижніх кінцівок. *Харківська хірургічна школа*. 2015. № 6. С. 14–22.

147. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., Jude E., Piaggese A., Bakker K. et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of

the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med.* 2008. Vol. 25, No. 6. P. 700–707. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02445.x.

148. Ritsinger V., Hero C., Svensson A. M., Saleh N., Lagerqvist B., Eeg-Olofsson K. et al. Characteristics and prognosis in women and men with type 1 diabetes undergoing coronary angiography: a nationwide registry report. *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41, No. 4. P. 876–883. DOI: 10.2337/dc17-2352.

149. Rooke T. W., Hirsch A. T., Misra S., Sidawy A. N., Beckman J. A., Findeiss L. et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013. Vol. 61, No. 14. P. 1555–1570. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.004.

150. Rubino F., Nathan D. M., Eckel R. H., Schauer P. R., Alberti K. G. M., Zimmet P. Z. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg.* 2017. Vol. 27, No. 1. P. 2–21. DOI: 10.1007/s11695-016-2457-9.

151. Saito Y., Okada S., Ogawa H., Soejima H., Sakuma M., Nakayama M. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation.* 2017. Vol. 135, No. 7. P. 659–670. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760.

152. Schaper N. C., Andros G., Apelqvist J., Bakker K., Lammer J., Lepantalo M. et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012. Vol. 28, No. 1. P. 236–237. DOI: 10.1002/dmrr.2252.

153. Schmidt A. F., Carter J. P. L., Pearce L. S., Wilkins J. T., Overington J. P., Hingorani A. D. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 10, No. 10. P. 7–48. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub3.

154. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F. L., Powe N. R. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141, No. 6. P. 421–431. DOI: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007.
155. Setacci C., Ricco J. B. Guidelines for critical limb ischaemia and diabetic foot – introduction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011. Vol. 42, No. 2. P. 1–3. DOI: 10.1016/S1078-5884(11)00715-5.
156. Shammass A. N., Jeon-Slaughter H., Tsai S., Khalili H., Ali M., Xu H. et al. Major limb outcomes following lower extremity endovascular revascularization in patients with and without diabetes mellitus. *J Endovasc Ther.* 2017. Vol. 24, No. 3. P. 376–382. DOI: 10.1177/1526602817705135.
157. Smorzhevskiy V., Manasrah R. The Significance of Erythrocyte Rigidity in the Development of Microangiopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *MAR Clinical Case Reports.* 2024. P. 5–6. DOI: 10.5281/zenodo.13892814.
158. Smorzhevskiy V., Manasrah R., Pizhovskiy E. Rationale for Enhancing Micro- and Macrocirculation in the Lower Limbs of Patients with Arterial Insufficiency and Type 2 Diabetes Mellitus. *ACTA SCIENTIFIC CLINICAL CASE REPORTS.* 2024. Vol. 5.
159. Spreen M. I., Gremmels H., Teraa M., Sprengers R. W., Verhaar M. C., Statius van Eps R. G. et al. Diabetes is associated with decreased limb survival in patients with critical limb ischemia: pooled data from two randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39, No. 11. P. 2058–2064. DOI: 10.2337/dc16-0850.
160. Surgical treatment of lower limb ischemia in diabetic patients – long-term results. *Arch Med Sci.* 2013. Vol. 9, No. 6. P. 1078–1082. DOI: 10.5114/aoms.2013.39630.
161. Suzuki K., Iida O., Yamauchi Y., Nakano M., Soga Y., Kawasaki D., Tazaki J., Yamaoka T., Suematsu N., Shintani Y., Miyashita Y., Inoue N., Meguro T. Impact of Diabetes Mellitus on Critical Limb Ischemia with Below the Knee Disease: Japan Below-the-Knee Artery Treatment Subanalysis. *Angiology.* 2020. Vol. 71, No. 5. P. 444–451. DOI: 10.1177/0003319713499606.

162. Takayama T., Matsumura J. S. Complete lower extremity revascularization via a hybrid procedure for patients with critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2018. Vol. 52, No. 4. P. 255–261. DOI: 10.1177/1538574418761723.
163. Teraa M., Conte M. S., Moll F. L., Verhaar M. C. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, No. 2. DOI: 10.1161/JAHA.115.002938.
164. Teßarek J. CO₂-Angiographie. *Gefässchirurgie.* 2011. Vol. 16. P. 481–489. DOI: 10.1007/s00772-011-0891-5.
165. Thibault V., Bélanger M., LeBlanc E., Babin L., Halpine S., Greene B., et al. Factors that could explain the increasing prevalence of type 2 diabetes among adults in a Canadian province: a critical review and analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2016. 9, 8-71. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0186-9>.
166. Thiruvoipati T., Kielhorn C. E., Armstrong E. J. Peripheral artery disease in patients with diabetes: epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015. 6(7), 961-969. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961.
167. Tokuda T., Hirano K., Sakamoto Y., Mori S., Kobayashi N., Araki M., et al. Use of the Wound, Ischemia, and Foot Infection classification system in hemodialysis patients after endovascular treatment for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2018. 67(6), 1762-1768. doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.037.
168. Van Hateren K. J. J., Landman G. W. D., Kleefstra N., Drion I., Groenier K. H., Houweling S. T., et al. Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20). *Int J Clin Pract.* 2011. 65(4), 415-419. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02596.x.
169. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016. 17(6), 917-920. doi: 10.3390/ijms17060917.
170. Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *ClinCard.* 2016. 40(5), 287-91. doi: 10.1002/clc.22657.

171. Wagner G, Glechner A, Klerings I. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie: CO₂ versus jodhaltige Kontrastmittel bei peripherer Angiographie: Rapid Review. EbM Ärztinformationszentrum; September 2021. DOI: 10.48341/fcpm-j460.

172. Wu M. Y., Yiang G. T., Liao W. T., Tsai A. P. Y., Cheng Y. L., Cheng P. W., et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018. 46(4), 1650-67. doi: 10.1159/000489241.

173. Wu Q., Lei X., Chen L., Zheng Y., Huang H., Qian C., et al. Autologous platelet-rich gel combined with in vitro amplification of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat the diabetic foot ulcer: a case report. *Ann Transl Med*. 201. 6(15), 307-312. doi: 10.21037/atm.2018.07.12.

174. Wu M. et all. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 46, No. 4. – P. 1650–1667. – DOI: 10.1159/000489241.

175. Ye Z., Wang Y., Hu Q. Advances in the mechanisms of abnormal erythrocyte rheology in diabetes mellitus // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 956799. – DOI: 10.3389/fphys.2022.956799.

176. Uhrova J., Kyselovič J., Štrbová Z. The role of red blood cell deformability and aggregation in selected cardiovascular diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, No. 11. – Art. 5987. – DOI: 10.3390/ijms22115987.

177. Yost M. L. The cost of critical limb ischemia. Beaufort, SC: The SAGE Group. 2017. 520-552.

ДОДАТКИ

Додаток А

Опитувальник SF-36

1. У цілому Ви б оцінили стан Вашого здоров'я

(обведіть одну цифру)

Відмінний 1
 Дуже гарний.....2
 Гарний.....3
 Посередній.....4
 Поганий.....5

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я *зараз* у порівнянні з тим, що було *рік тому*.

(обведіть одну цифру)

Значно краще, ніж рік тому.....1
 Трохи краще, ніж рік тому.....2
 Приблизно так само, як рік тому3
 Трохи гірше, ніж рік тому4
 Набагато гірше, ніж рік тому5

3. Наступні запитання стосуються **фізичних навантажень**, з якими Ви можете стикатися у повсякденному житті. Чи впливає стан Вашого здоров'я на Вашу здатність виконувати зазначені нижче види активності?

(позначте одну цифру в кожному рядку)

	Так, суттєво ускладнює	Так, частково ускладнює	Ні, не ускладнює взагалі
А. Інтенсивні фізичні вправи, наприклад, біг, підняття важких предметів, заняття силовими видами спорту.	1	2	3
Б. Помірні фізичні навантаження, такі як переміщення меблів, прибирання з пирососом, збирання грибів чи ягід.	1	2	3
В. Носіння або підняття сумки з покупками.	1	2	3
Г. Підйом пішки сходами на кілька прольотів.	1	2	3
Д. Піднятися пішки по сходах на один проліт.	1	2	3
Е. Нахили, присідання на коліна або ставання навпочіпки.	1	2	3
Ж. Проходження відстані понад один кілометр.	1	2	3
З. Проходження відстані в кілька кварталів.	1	2	3
І. Проходження відстані в один квартал.	1	2	3
К. Самостійне миття та одягання.	1	2	3

4. Чи виникали у Вас за останні 4 тижні труднощі з **повсякденною роботою** через фізичний стан, що призводило до наступного:

(позначте одну цифру в кожному рядку)

	Так	Ні
А. Зменшення часу, витраченого на роботу чи інші справи	1	2
Б. Виконання меншого обсягу, ніж планувалося.	1	2
В. Обмеження у виконанні певних видів роботи чи діяльності	1	2
Г. Проблеми з виконанням роботи чи справ (наприклад, потреба в додаткових зусиллях).	1	2

5. Чи ускладнював Ваш **емоційний стан** роботу за останні 4 тижні, що призводило до наступного:

(позначте одну цифру в кожному рядку)

	Так	Ні
А. Зменшення часу, витраченого на роботу чи інші справи.	1	2
Б. Виконання меншого обсягу, ніж планувалося	1	2
В. Виконання роботи чи справ менш ретельно, ніж зазвичай	1	2

6. Наскільки Ваш **фізичний і емоційний стан** за останні 4 тижні перешкоджали спілкуванню з родиною, друзями, сусідами чи колегами?

(обведіть одну цифру)

- Зовсім не заважав 1
 Дещо заважав 2
 Заважав 3
 Сильно заважав 4
 Дуже сильно заважав 5

7. Якою була інтенсивність **фізичного болю**, що Ви відчували за останні 4 тижні?

(обведіть одну цифру)

- Зовсім не відчував 1
 Дуже слабкий 2
 Слабкий 3
 Помірний 4
 Сильний 5
 Дуже сильний 6

8. Чи заважав Вам **біль** протягом останніх 4 тижнів виконувати звичайну роботу (включаючи домашні справи чи роботу поза домом)?

(обведіть одну цифру)

- Зовсім не заважав 1
 Дещо заважав 2
 Заважав 3
 Сильно заважав 4
 Дуже сильно заважав 5

9. Наступні запитання стосуються Вашого **самопочуття та настрою** протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, оберіть одну відповідь для кожного запитання, яка найкраще відображає Ваш стан.

(обведіть одну цифру)

	Увесь час	Більшу частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Жодного разу
А. Ви відчували бадьорість?	1	2	3	4	5	6
Б. Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В. Ви почувалися настільки пригнічено, що нічого не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г. Ви почували себе спокійним?	1	2	3	4	5	6
Д. Ви відчували себе енергійним і сповненим сил?	1	2	3	4	5	6
Е. Ви відчували пригнічення чи смуток?	1	2	3	4	5	6
Ж. Ви почувалися виснаженим?	1	2	3	4	5	6
З. Ви почували себе щасливим?	1	2	3	4	5	6
И. Ви відчували втому?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто Ваш **фізичний або емоційний стан** заважав активному спілкуванню з людьми (наприклад, відвідуванню друзів чи родичів) за останні 4 тижні?

(обведіть одну цифру)

Увесь час	1
Більшу частину часу	2
Іноді.....	3
Рідко.....	4
Жодного разу	5

11. Наскільки **ВІРНО** або **НЕВІРНО** кожне з наведених тверджень щодо Вас?

(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Вірно	В основному вірно	Не знаю	В основному невірно	Невірно
а. Мені здається, що я частіше хворію, ніж інші	1	2	3	4	5
б. Моє здоров'я не поступається здоров'ю більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
в. Я очікую погіршення свого здоров'я	1	2	3	4	5
г. У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5