**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

КІРІЄНКО Денис Олександрович

УДК: 616.58:616.13-005.4-036.12-089-089.819

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ГІБРИДНІ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ БАГАТОПОВЕРХНЕВИХ УРАЖЕННЯХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА КРИТИЧНІЙ ІШЕМІЇ

14.01.03 – хірургія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Д.О. Кірієнко

Науковий керівник:

завідувач кафедри хірургії № 1,

член-кореспондент НАМНУ, д.мед.н., професор В.В. Бойко

Харків - 2021

**АНОТАЦІЯ**

*Кірієнко Д.О.* Гібридні оперативні втручання при багатоповерхневих ураженнях артерій нижніх кінцівок та критичній ішемії. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. ⸻ Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Проблема облітеруючих захворювань судин не перестає бути актуальною, щорічно діагностується з частотою 500-1000 випадків на 1 млн осіб в Європі і Північній Америці. Поширеність хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок (ХКІНК) сягає 3 % населення планети, в осіб у віці більше 50 років в 9–10 % випадків, а в осіб старших за 60 років — 35–50 % [1,2]. При цьому кількість осіб з ХКІНК невпинно зростає та найближчі роки складатиме 5–7 % серед населення [3].Частота ампутацій при судинній патології як в Україні, так і за її межами досягає 59%, а показник летальності доходить до 48%. При цьому хвороба в переважній більшості випадків неухильно прогресує [4]. За даними TASC II, серед пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок від 10 до 30 % тривалість життя складає не більше 6 місяців, і 25-30% пацієнтів може знадобитися висока ампутація [5].

Розумно вибрана тактика хірургічних втручань направлена на поліпшення кровопостачання кінцівки, дозволяє сподіватись не лише на дисталізацію рівня ампутації, але й на збереження кінцівки. Це ж веде до повернення пацієнта до звичайного життя [6].

Прямі артеріальні реконструкції не вирішують повністю проблеми реваскуляризації ішемізованної кінцівки у зв'язку з частим багатоповерховим ураженням артеріального русла. На щастя, сучасні судинні хірурги мають в своєму розпорядженні великий арсенал ендоваскулярних методів корекції периферичного кровообігу, які докорінно змінили підходи в лікуванні облітеруючих захворювань периферичних судин [7].

У цих умовах гібридизація хірургічних та ендоваскулярних процедур можуть пропонувати поліпшені варіанти лікування і порятунок кінцівки в умовах залучення стегново-підколінно-тибіальних артеріальних сегментів [8].

Робота заснована на ретро- та проспективному аналізі результатів хірургічного лікування 150 хворих на ХКІНК. Усіх пацієнти пройшли лікування у період з 2013 по 2018 рр. у Державній установі «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева АМН України», яка є клінічною базою кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Відповідно дизайну дослідження усі хворі були розділені на дві групи – основну та групу порівняння. До основної групи увійшло 80 хворих (53,3%) до лікування яких застосовували гібридні операції. Групу порівняння склали 70 (46,7%) пацієнтів, яким у ході хірургічного лікування виконували класичні відкриті дистальні шунтування або ендоваскулярні операції. Загалом було обстежено та проліковано 150 пацієнтів, 104 з я ких були чоловічої статі (69,3%) та 46 (30,7%) – жіночої статі. Середній вік хворих склав 63±11,3 років.

В основній групі стентування клубових артерій були виконані у 35 пацієнтів (43,75%), у 2 (2,5%) –балонна ангіопластика клубових сегментів. З 43 пацієнтів (53,75%) було виконано лише ангіопластику у стегново-підколінному сегменті та артеріях гомілки, з них 5 (6,25%) пацієнтам також було імплантовано стенти. У 16 (20%) хворих цієї групи дослідження виконана ізольована ендартеректомія з загальної стегнової артерії, у 59 (73,75%) – стегново-підколінне шунтування та у 5 (6,25%) – стегново-гомілкове шунтування. У групі порівняння 38 (54,3%) хворим з атеросклеротичними ураженнями аорто-клубового сегменту та магістральних артерій нижніх кінцівок виконані ендоваскулярні втручання на артеріях аорто-клубового сегменту та артеріях нижче пахової складки, та 32 (45,7%) – проведені дистальні стегново-гомілкові шунтування. Контрольні показники лабораторних досліджень були визначені у крові 10 умовно здорових осіб.

Критерії включення хворих до дослідження складали наявність у хворого хронічної критичної ішемії нижніх (однієї або обох) кінцівок (III та IV ступінь хронічної ішемії за Покровським-Фонтейном) з дистальною формою ураження судинного русла за рекомендаціями TASK II (2007).

Критеріями виключення хворих були наявність пухлинних захворювань, гострих порушень мозкового та коронарного кровообігу, небажання хворого брати участь у дослідженні.

Усі хворі при виписці отримували рекомендації у вигляді листівки, у якій була відмічена необхідність дотримуватися дієти та контролювати рівень глікемії (для хворих на цукровий діабет), розписані фізичні навантаження, які необхідно виконувати для закріплення ефекту лікування.

Хворі, що брали участь у дослідженні мали багатоповерхові ураження аорто-клубового та стегново-підколінного сегментів, що зумовлено атеросклеротичним процесом, розподілилися за ступенем ішемії наступним чином – хворих з III ступенем було 46 (30,7%), а з IV – 104 (69,3%).

Усім хворим для визначення типу та ступеню ураження судинного русла нижніх кінцівок виконували ультразвукову доплерографію та/або ультразвукове дуплексне сканування, ангіографію аорти та судин нижніх кінцівок, комп’ютерну томографію у судинному режимі з наступною тривимірною реконструкцією судин. Лабораторне обстеження хворих щодо динаміки змін маркерів ендотеліальної дисфункції проводилось тричі (при надходженні пацієнта у стаціонар, через 6 та 12 місяців після лікування).

Отримані результати визначили, що застосування гібридної реваскуляризації є найбільш ефективним методом операції у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок, що доведено високим технічним успіхом 91,25%, збереженням кінцівки у 98,75% та кількість післяопераційних ускладнень,що дорівнювала 15% в основній групі проти 78,5%, 90% та 44,2% в групі порівняння відповідно, відсутністю періопераційної летальності.

Згідно результатів дослідження при проведенні ангіографії результати не дають достовірної інформації про реальну значущість стенозів 50-70%, тож доведено, що додаткове використанні фрвкційний резерв кровотоку (FFR) та вимірювання градієнту тиску до та після стенозу серед обстежених пацієнтів дало змогу своєчасно визначити необхідний об’єм оперативного втручання.

Вивчення стану ендотеліальної дисфункції, що формується за умов розглянутої патології, визначило інформативність дослідження васкулоендотеліального фактору росту судин (VEGF) та рівня ендотеліну-1 (ET-1). Виявлено зміну рівеню VEGF у плазмі крові у хворих з ІІІ та IV ступенем ішемії, в середньому, знижувався на 20,9% та 37,4% відповідно чере 6 місяців по відношенню до вихідного рівня та на 18,7% лише у пацієнтів з IV ст. ішемії – через 12 місяців. При порівнянні методів операційних втручань було встановлено що рівень VEGF був вищий в основній групі на 18,3 % через 6 місяців, та на 10,7% – через 12 місяців. При проведенні гібридної реваскуляризації відзначалось достовірне (р˂0,05) зниження рівню ЕТ-1 у строки 6 міс. та 12 міс. на 16,7% та 21,8% при ішемії III ст. та при ішемії IV ст. на 16% та 30,8% відповідно. Досліджені показники та динаміка їх змін в залежності від стадії ішемії та методу проведеного лікування показали, що вони можуть бути об’єктивними показниками ендотеліальної дисфункції й розглядатись контрольним маркером результативності лікування ХКІНК

Розроблено алгоритм лікування виразково-некротичних ускладнень хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок за допомогою використання фототерапії та фотодинамічної терапії, що полягає у застосуванні фотодинамічної терапії (ФДТ) першим етапом: після обробки 3% розчином перекису водню на рану накладали марлеву серветку, просочену «Димегіном», яка знаходилася в рані протягом 20 хв. Після видалення салфетки з димегіном рану опромінювали фіолетовим або синім світлом (λ 405 або 470 нм). Другим етапом переходили на ФТ (опромінення ран червоним світлом (λ 660-630 нм) щодня, тривалість сеансів - 10-15 хв., кратність - 10-12 в залежності від площі ран), що сприяло підвищенню показників імунорезистентності та прискорювало можливість виконання пластичного закриття ранових дефектів.

**Ключові слова:** хронічна критична ішемія нижніх кінцівок, гібридні операції, дисфункція ендотелію.

SUMMARY

Kiriienko D.O. Hybrid surgical intervention in multi-surface defeat of arteries of the lower extremities and critical ischemia. - Manuscript.

Dissertation for obtaining PhD scientific degree in specialty 14.01.03 - surgery. ⸻ Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The problem of peripheral vascular diseases is still relevant, diagnosed annually with a frequency of 500-1000 cases per 1 million people in Europe and North America. The prevalence of critical limb ischemia (CLI) reaches 3% of the world's population, in people over 50 years in 9-10% of cases, and in people over 60 years - 35-50% [1,2]. At the same time, the number of people with CLI is growing steadily and in the coming years will be 5-7% among the population [3]. The frequency of amputations in Ukraine and abroad reaches 59%, and the mortality rate reaches 48%. The disease in the vast majority of cases is steadily progressing [4]. According to TASC II, among patients with critical limb ischemia, a life expectancy of 10 to 30% is no more than 6 months, and 25-30% of patients may require an amputation above the knee [5]. Reasonably chosen tactics of surgical interventions are aimed at improving the blood supply to the limb, allows us to hope not only for the distalization of the level of amputation, but also for the of the limb selvage. This leads to the return of the patient to normal life [6]. Direct arterial reconstructions do not completely solve the problem of revascularization of the ischemic limb due to frequent multi-level lesions of the arteries. Fortunately, modern vascular surgeons have a large arsenal of endovascular methods to correct peripheral blood circulation, which have radically changed approaches in the treatment of peripheral vascular disease [7].

In this conditions, hybrid procedures may offer improved treatment options and limb rescue in terms of femoral-popliteal-tibial arterial segments [8].

The research is based on a retro- and prospective analysis of the results of treatment of 150 patients with CLI. All patients were treated in the period from 2013 to 2018 at the State Institution "Institute of General and Emergency Surgery. VT Zaitsev Academy of Medical Sciences of Ukraine ", which is the clinical base of the Department of Surgery №1 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine.

According to the study design, all patients were divided into two groups - the main and the comparison group. The main group included 80 patients (53.3%) who were treated with hybrid procedures. The comparison group consisted of 70 (46.7%) patients who underwent classic open distal bypass or endovascular treatment. All 150 patients were examined and treated, 104 of whom were male (69.3%) and 46 (30.7%) were female. The mean age of patients was 63 ± 11.3 years.

In the main group, stenting of the iliac arteries was performed in 35 patients (43.75%), in 2 (2.5%) - balloon angioplasty of the iliac segments. 43 patients (53.75%) had only balloon angioplasty in the femoral-popliteal segment and tibial arteries, 5 (6.25%) patients also underwent stenting. Isolated endarterectomy from the common femoral artery was performed in 16 (20%) patients of this study group, in 59 (73.75%) - femoro-popliteal bypass and in 5 (6.25%) - femoro-tibial bypass. In the comparison group, 38 (54.3%) patients with atherosclerotic lesions of the aorto-iliac segment and femoro-popliteal level underwent endovascular interventions on the arteries of the aorto-iliac segment and arteries below the inguinal ligament, and 32 (45.7%) - distal femoro-tibial bypass. Control indicators of laboratory tests were determined in the blood of 10 relatively healthy individuals.

Criteria for inclusion of patients in the study were the presence of critical limb ischemia of (one or both) limbs (III and IV degree chronic ischemia according to Fontain) with a distal form of vascular lesions according to the recommendations of TASK II (2007).

Criteria for exclusion of patients were the presence of tumors, acute disorders of cerebral and coronary circulation, the patient's reluctance to participate in the study.

All patients at discharge received recommendations in the form of a letter, which noted the need to follow a diet and control blood glucose levels (for patients with diabetes), prescribed exercise, which must be performed to consolidate the effect of treatment.

Patients who took part in the study had multi-level lesions of the aorto-iliac and femoral-popliteal segments, due to atherosclerotic process, were distributed according to the degree of ischemia - patients with stage III were 46 (30.7%), and with IV - 104 ( 69.3%).

All patients underwent ultrasound Doppler and/or ultrasound duplex scanning, angiography of the aorta and vessels of the lower extremities, CT-angiography, followed by three-dimensional vascular reconstruction to determine the type and degree of vascular lesions of the lower extremities. Laboratory examination of patients for the dynamics changes of endothelial dysfunction markers was performed three times (when the patient was admitted to the hospital, 6 and 12 months after treatment).

The results determined that the use of hybrid revascularization is the most effective method of surgery in patients with CLI, as evidenced by high technical success of 91.25%, limb salvage in 98.75% and the number of postoperative complications was 15% in the main group, against 78.5%, 90% and 44.2% in the comparison group, respectively, the absent of perioperative mortality.

According to the results of the study during angiography, the results do not provide reliable information about the real significance of stenosis 50-70%, so it is proved that the additional use of fractional flow reserve (FFR) and gradient pressure before and after stenosis among the examined patients allowed to determine right operative technic for revascularisation.

The study of endothelial dysfunction, which is formed in CLI patients, determined usefulness of the study of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and the level of endothelin-1 (ET-1). There was a change in plasma VEGF levels in patients with grade III and IV ischemia, on average, decreased on 20.9% and 37.4%, respectively, after 6 months compared to baseline and on 18.7% only in patients with IV degree - after 12 months. When comparing the methods of surgical interventions, it was found that the level of VEGF was higher in the main group on 18.3% after 6 months, and on 10.7% - after 12 months. During hybrid revascularization, there was a significant (p˂0.05) decrease in the level of ET-1 within 6 months and 12 months on 16.7% and 21.8% with ischemia of III degree and with ischemia IV degree by 16% and 30.8% respectively. The studied indicators and the dynamics of their changes depending on the stage of ischemia and the method of treatment and showed that they can be objective indicators of endothelial dysfunction and be considered as a control marker of the effectiveness of CLI treatment.

An algorithm for the treatment of ulcerative-necrotic complications CLI using phototherapy and photodynamic therapy, which consists in the use of photodynamic therapy (PDT) in the first stage: after treatment with 3% hydrogen peroxide solution, a gauze napkin with «Dimegin» was applied to the wound which was in the wound for 20 minutes. After removal of the napkin with «Dimegin», the wound was irradiated with violet or blue light (λ 405 or 470 nm). The second stage was switched to FT (irradiation of wounds with red light (λ 660-630 nm) daily, duration of sessions - 10-15 minutes, multiplicity - 10-12 depending on the area of ​​wounds), which helped to increase immunoresistance and accelerated the possibility of performing plastic closure of wound defects.

**Key words:** chronic critical ischemia of the lower extremities, hybrid operations, endothelial dysfunction.

**Список публікацій здобувача**

**Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Іванова Ю.В., Прасол В.О., Клімова О.М., Кірієнко Д.О. Фототерапія в комплексі лікування при пластичному закритті ран у хворих з ішемічною та нейроішемічною формами стоипи діабетика. Фотобіологія та фотомедицина. 2018; 1(15):11-18 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
2. Бойко В.В., Іванова Ю.В., Клімова Е.М., Коробов А.М., Кірієнко Д.О Лікування ран у хворих з критичною ішемією на фоні цукрового діабету. Харківська хірургічна школа. 2018;1(88):41-48 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
3. Іванова Ю.В., Пуляєва І.С,, Кірієнко Д.О. Комплексне лікування довго не заживаючих ран у пацієнтів з цукровим діабетом. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90);36-41 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
4. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Гібридне лікування багатоповерхневих уражень артерій нижче пахової складки. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90):115-118 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
5. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Сучасні методи діагностики стенотичного ураження клубового сегменту. Український журнал медицини біології та спорту. 2018;7(16) том 3:107-112 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
6. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Гібридні втручання при багатоповерхневих ураженнях артерій аорто-здухвинного та стегново-підколінного сегментів. Клінічна хірургія.2018; 4:64-66 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
7. Иванова Ю.В.., Климова Е.М., Прасол В.А. и др. Пластическое закрытие ран у больных с ишемической формой синдрома стопы диабетика. Медичні перспективи. 2018; том XXIII №4 ч.1; 71-75 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
8. Питык А.И., Прасол В.А., Иванова Ю.В. и др. Критическая ишемия нижних конечностей. Современные методы диагностики и лечения: морография. под ред. В. В. Бойко. Харьков: Планета-Принт, 2018. – 184 с. *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував розділ до друку)*

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Гоні С.-К.Т., Кірієнко Д.О. Применение фотодинамической терапии при местных лучевых повреждениях в эксперименте. У:Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017; Харків:ХНМУ;2017. с169-170.
2. Иванова Ю.В., Климова Е.М., Прасол В.А. и др. Пластическое закрытие ран у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы.У: XLIX International Scientific and Practical Conference «Application of Lasers in Medicine and Biology and 2nd Gamaleia’s Readings», 3-7 жовтня 2018;Угорщина;2018, с113-114.

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Пат. № 95386, Україна, МПК А61B 17/00 (2015.01). Спосіб профілактики несприятливих результатів у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок після ендоваскулярних втручань / В.В. Бойко, О.І. Пітик, В.О. Прасол, Д.О. Кірієнко, А.Б. Бабинкін; Державна Установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної Академії Медичних Наук України. – № u 2014 06701; заявл. 16.06.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. №24 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, оформив патент)*

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ЗМІСТ……………………………………………………….……………………. | 12 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ………………………………….……….. | 14 |
| ВСТУП……………………………………………………………………………. | 15 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ………………………………………..... | 22 |
| * 1. Епідеміологія, етіологія, патогенез та фактори ризику критичної ішемії нижніх кінцівок…………………………………………………………... | 22 |
| 1.2. Сучасні інструментальні методи діагностики критичної ішемії нижніх кінцівок………………………………………………………………………….. | 26 |
| 1.3. Сучасні методи реваскуляризації нижніх кінцівок у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок………………………………………………............... | 30 |
| 1.4. Значимість показників дисфункції ендотелію у діагностиці стану хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок…………………....... | 37 |
| 1.5. Лікування ішемічних виразок та гангрени стопи у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок…………………………….……………….................. | 39 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСТІДЖЕННЯ……………………. | 45 |
| 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих…………………………….. | 45 |
| 2.2. Клінічно-лабораторні та інструментальні методи дослідження…............ | 50 |
| 2.3. Методи вимірювання градієнту тиску, фракційного резерву кровотоку та проведення оперативних втручань…...……………………………………. | 53 |
| 2.4. Методика проведення фототерапії та фотодинамічної терапії у хворих з трофічними порушеннями………………………………………………………. | 55 |
| 2.5. Техніка хірургічного лікування…………………………………………… | 58 |
| 2.6. Методи статистичного аналізу……………………………………………. | 61 |
| РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ ПРИ ХРОНИЧНІЙ КРИТИЧНІЙ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК………………….................................................................................. | 62 |
| 3.1. Інвазивні методи діагностики стенотичного ураження артерій клубового сегменту………………………………………………………………………….. | 62 |
| 3.2. Роль ендотеліальної дисфункції у перебігу критичної ішемії нижніх кінцівок……………………………………………………………………….… | 65 |
| РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ З БАГАТОПОВЕРХНЕВИМ УРАЖЕННМ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК……………………..….............. | 72 |
| 4.1. Гібридні втручання при багатоповерхневих ураженнях артерій аорто-здухвинного та стегново-підколінного сегментів…………………………….. | 72 |
| 4.2. Хірургічне лікування багатоповерхневих уражень артерій нижче пахової складки……………………………………………….………………… | 75 |
| 4.3. Особливості хірургічного лікування пацієнтів з багаторівневим ураженням артерій нижче пахової складки з виразково-некротичними змінами……………………………………………………………………… | 79 |
| РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВО-НЕКРОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК………………………………….………………. | 85 |
| 5.1. Консервативне лікування ускладнень хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок.………………………………………………………….……. | 85 |
| 5.2. Хірургічне лікування ускладнень хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок………………………………………………………………………....... | 88 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………….. | 106 |
| ВИСНОВКИ………………………………………………………………........... | 112 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………………………… | 114 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ…..……..………………...………  ДОДАТОК А…………………………………………………………………… | 115  138 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АБТ | - антибіотикотерапія |
| АСШ | - аорто-стегнове шунтування |
| БА  ГСА | - балонна ангіопластика  - глибока стегнова артерія |
| ЕАЕ | - ендартеректомія |
| ЕД | - ендотеліальна дисфункція |
| ЕТ-1 | - ендотелін-1 |
| ЗВГА | - задня великогомілкова артерія |
| ЗПА | - захворювання периферичних артерій |
| ЗСА | - загальна стегнова артерія |
| КПІ | - кісточково-плечовий індекс |
| МГА | - малогомілкова артерія |
| ОА | - облітеруючий атеросклероз |
| ОЕ | * облітеруючий ендартеріїт |
| ПВГА | * передня великогомілкова артерія |
| ПКА | - підколінна артерія |
| ПТО | - післятромботична оклюзія |
| ПСА | - поверхнева стегнова артерія |
| СГШ | -стегново-гомілкове шунтування |
| СПШ | -стегново-підколінне шунтування |
| ССШ | -стегново-стегнове шунтування |
| ХКІНК | - хронічна критична ішемія нижніх кінцівок |
| УЗДГ | - ультразвукова допплерографія |
| ФДТ | - фотодинамічна терапія |
| ФТ | - фототерапія |
| ЧБА | - черезшкірна балонна ангіопластика |
| FFR | - фракційний резерв кровотоку |
| VEGF | * васкулоендотеліальний фактор росту |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.**  Проблема облітеруючих захворювань судин не перестає бути актуальною, щорічно діагностується з частотою 500-1000 випадків на 1 млн осіб в Європі і Північній Америці. Поширеність хронічної ішемії нижніх кінцівок сягає 3 % населення планети, в осіб у віці більше 50 років - виявляється у 9–10 % представників цієї вікової групи, а старших за 60 років у 35-50 % людей [1]. При цьому кількість осіб з хронічною ішемією нижніх кінцівок невпинно зростає та в найближчі роки складатиме 5–7% серед населення. Частота ампутацій при судинній патології як в Україні, так і за її межами досягає 59%, а показник летальності доходить до 48%. При цьому хвороба в переважній більшості випадків неухильно прогресує [2]. За даними TASC II, серед пацієнтів з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок (ХКІНК) від 10% до 30% живуть не більше 6 місяців, і 25-30% пацієнтів може знадобитися висока ампутація [5].

Оптимальним методом лікування ішемії нижніх кінцівок є пряма реваскуляризація, яка може бути досягнута при виконанні шунтуючих операцій в артерії дистальніше зони оклюзії. Наявність прохідності по одній артерії гомілки теоретично дозволяє виконати шунтуючу операцію з надією на гарний результат та регрес ішемії. Однак, для виконання цих операцій необхідна наявність адекватних шляхів відтоку, щоб уникнути тромбозу шунта в ранньому післяопераційному періоді та посилення початкового рівня ішемії [6].

Думка про безперспективність реконструктивних хірургічних втручань у хворих цієї групи пов’язана з малим діаметром судин, високою кількістю ранніх тромбозів [9]. Рішення проблеми лікування ішемії нижніх кінцівок вирішається шляхом розроблення різноманітних реконструктивно-відновлювальних операцій з метою максимальної реваскуляризації ураженої кінцівки.

Розумно вибрана тактика хірургічних втручань направлена на поліпшення кровопостачання кінцівки, дозволяє сподіватись не лише на дисталізацію рівня ампутації, але й на збереження кінцівки. Це ж веде до поліпшення якості життя пацієнта [10].

У теперішній час, немає оптимальної методики оперативного лікування при критичній ішемії, що зумовлена ураженням проксимального та дистального русла. Очевидна необхідність пошуку альтернативних шляхів вирішення цієї проблеми, одним з яких може стати гібридний підхід до операцій [11]

До недавнього часу відсутність шляхів відтоку була протипоказання до оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок, однак з розвитком ендоваскулярної хірургії з’явилася можливість врятувати кінцівку та покращити якість життя пацієнтів з даною патологією [12].

Однак, наразі як найближчі та віддалені результати реконструктивних втручань на артеріях нижніх кінцівок, особливо при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок, не можна вважати цілком задовільними, так як частота ранніх несприятливих результатів становить 5,8-16,5%, а великих ампутацій 8,8-20,4% [13]. Провідною причиною незадовільних результатів лікування є ураження дистального артеріального русла. Альтернативою стандартній хірургічної реваскуляризації при критичній ішемії є комбінація відкритої та ендоваскулярної хірургії [14]. Тож, прямі артеріальні реконструкції не вирішують повністю проблеми реваскуляризації ішемізованної кінцівки. У всіх випадках, коли немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки реконструктивною операцією, з метою поліпшення кровообігу у кінцівці, можливе використання доповнюючих ендоваскулярних методів [15].

Актуальним залишається питання впливу супутніх захворювань на перебіг розглянутої патології. На теперішній час науковцями доведено, що безумовно, не лише різноманітнимі кардіоваскулярні захворюванням чинять негативний вплив на перебіг ХКІНК, але й наявність цукрового діабету значно погіршує клінічну картину перебігу [16]. Тож у пацієнтів з цією коморбідною патологією необхідно коригувати кровоток в артеріях гомілки, використовуючи балонну ангіопластику та стентування. Показання до тих чи інших некомбінованих методів реваскуляризації при багатоповерхневому ураженні артерій нижніх кінцівок на цей час ще не досить розроблені, проте, вдало підібране поєднання двох або більше методів може дозволити досягти кращого результату у лікуванні хворих даної групи за рахунок сумування ефектів [17].

Несумнівно, з огляду на патогенетичні ланки, провідна роль у розвитку ХКІНК надається ішемії з подальшим розвитком гіпоксії, що є однією з найголовніших причин активації процесів вільно-радикальних і перекисного окислення, що призводить до оксидативного стресу, та розглядається як потужний стимул ендотеліальної дисфункції. Вивчення ролі дисфункції ендотелію в розвитку генералізованого ураження судинного русла різної етіології, носить подекуди суперечливий характер [18], у тому числі – її вплив на несприятливий перебіг розглянутого захворювання. За наявності супутнього цукрового діабету (ЦД) [19], перспективним напрямом у лікуванні даної категорії хворих є застосування комбінованих технологій реваскуляризації: використання інвазивних методів дослідження кровотоку в артеріях нижніх кінцівок та комплексний підхід до лікування виразково-некротичних ускладнень.

Таким чином актуальність роботи обумовлена удосконаленням методів діагностики та хірургічного лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, задля поліпшення якості життя да відстрокування віддалених наслідків.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень» (№ держреєстрації 0116U004991).

**Мета дослідження.** Поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з багатоповерхневим ураженням артерій нижніх кінцівок шляхом застосування гібридних операцій з використанням фракційного резерву кровотоку та застосування фототерапії та фотодинамічної терапії в лікуванні виразково-некротичних ускладнень ішемії.

**Задачі дослідження**:

1) Оцінити необхідність використання фракційного резерву кровотоку (FFR) у пацієнтів зі стенотичним ураженням клубових артерій.

2) Уточнити роль деяких показників ендотеліальної дисфункції в патогенезі хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок.

3) Провести порівняльний аналіз результатів різних підходів оперативних втручань у хворих з багатоповерхневим ураженням артерій при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок.

4) Виявити зв’язок застосування гібридних реконструктивних операцій при лікуванні пацієнтів з хронічною критичною ішемією при багатоповерхневому ураженні нижніх кінцівок та загоєнням виразково-некротичних ран.

5) Дослідити безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих з хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки після застосування фотодинамічної терапії та фототерапії.

**Об'єкт дослідження:** хронічна критична ішемія нижніх кінцівок з багатоповерхневою формою ураження судинного русла.

**Предмет дослідження:** фракційний резерв кровотоку, вимірювання внутрішньоартеріального тиску; маркери ендотеліальної дисфункції; гібридні операції, фототерапія та фотодинамічна терапія.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі узагальнені та наведені нові наукові дані, які базуються на аналізі післяопераційних результатів, функціонального стану та показників периферійної гемодинаміки, оцінки маркерів ендотеліальної дисфункції, що доводять ефективність використання гібридних операції у хворих з багатоповерхневим ураженням нижніх кінцівок.

Отриманий подальший розвиток використання FFR та визначення внутрішньоартеріального тиску у виборі тактики реваскуляризації шляхом об’єктивної оцінки характеру та ступеню стенозу уражених судин.

Визначене доцільне використання васкулоендотеліального фактору (VEGF) та ендотеліну-1 (ET-1) у сироватці крові, як діагностичних маркерів стану судинного русла та як наявність додаткового критерію прогнозування перебігу критичної ішемії нижніх кінцівок.

Науково обґрунтовано положення, що гібридні операцій можуть бути застосовані для ефективного лікування багатоповерхневих атеросклеротичних уражень аорто-клубового, стегново-підколінного та гомілково-стопного сегментів, яке підтверджено гарними показниками ранньої ефективності, меншою кількістю віддалених ускладнень та швидким загоєнням виразково-некротичних ускладнень.

Уточнені наукові дані щодо ефективності та переваг використання фототерапії та фотодинамічної терапії для лікування пацієнтів з ускладненнями ішемічного ураження кінцівки, про що свідчать зменшення строків загоювання ранового дефекту.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Практичне значення роботи полягає в тому, що застосування гібридного підходу в лікуванні хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок сприяє зменшенню ускладнень, покращенню показників прохідності зони реконструкції та збереженню кінцівки.

Доведена необхідність використання FFR для визначення стенотичного ураження артерій клубового сегменту, що дозволятиме судинним хірургам вибрати правильну оперативну тактику у кожному індивідуальному випадку.

Уточнено, що доцільно визначати рівень васкулоендотеліального фактору росту судин та ендотеліну-1 у сироватці крові, як діагностичних маркерів стану судинного русла та як додаткових критеріїв прогнозування перебігу критичної ішемії нижніх кінцівок.

Розроблений алгоритм лікування ішемічних уражень нижніх кінцівок з застосуванням фототерапії та фотодинамічної терапії дозволить прискорити загоєння ранового дефекту, тим самим зменшуючи строки госпіталізації та економічні витрати на досягнення позитивного результату.

Практичне значення роботи підтверджене отриманим патентом України на корисну модель «Спосіб профілактики несприятливих результатів у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок після ендоваскулярних втручань» (№ 95386, Україна, МПК А61B 17/00 (2015.01)).

Результати досліджень, проведених у дисертації, впроваджені та використовуються в лікувальній практиці у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто було проведений науково-патентний пошук за запланованою темою, узагальнені дані літератури, визначені мету і завдання роботи, сплановані й виконані клінічні дослідження. Автор самостійно здійснив набір клінічного матеріалу, провів аналіз первинної документації, статистичну обробку отриманих результатів. Особисто вивчив та узагальнив результати, основні теоретичні та практичні положення клінічних розділів досліджень. Здобувач безпосередньо взяв участь у більшості оперативних втручань, а також обстежував хворих у стаціонарі і віддаленому післяопераційному періоді.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації було представлено та обговорено на таких наукових форумах: V з’їзді судинних хірургів, флебологів та ангіологів України (м. Київ, 2017 р.), науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2016р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2017 р.); науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2017 р.), XV Український семінар: Мініінвазійні технології в сучасній хірургії «Досягнення та перспективи інтервенційної радіології» (смт. Славське, Лівівська область, 2017 р.), науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2018 р.), науково-практична конференція «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» (м. Київ, 2018).

**Публікації.** Матеріали проведених досліджень і отриманих результатів представлені у 11 наукових працях: 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 монографія, 2 – у вигляді тез у матеріалах конгресів, з’їздів та конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.

**Структура та об'єм роботи.** Дисертація викладена в одному томі на 139 сторінках основного тексту, ілюстрована 16 таблицями, 24 рисунками, включає анотацію, перелік умовних скорочень, вступ, 5 розділів, висновки, практичні рекомендації, список літератури, що вміщує 74 роботи кирилицею та 124 латиницею (23 ст.).

Р**ОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Епідеміологія, етіологія, патогенез та фактори ризику критичної ішемії нижніх кінцівок**

Захворювання периферичних артерій (ЗПА), що вражає нижні кінцівки виникає при порушенні кровообігу в артеріях кінцівок. Це порушення може бути частковими (стеноз) або повним (оклюзія). У 95% випадків хронічне ЗПА викликано атеросклерозом. Захворювання може протікати безсимптомно на ранніх стадіях, хоча атеросклеротичне ураження паралельно може вражати й інші артеріальні судинні басейни [1].

Критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК), є фінальним проявом ЗПА і асоційована з надмірно високим ризиком серцево-судинних подій, в тому числі інфарктом міокарда і смертю [2].

Перше формальне визначення (КІНК) було запропоновано Fontaine et al. в 1954 р, і визначалося як наявність болю в спокої або втрата тканини кінцівки через важке ЗПА, без урахування будь-яких геодинамічних критеріїв. У 1986 році перше Товариство судинних хірургів / Міжнародне товариство серцево-судинної хірургії представило стандарти визначення ішемії нижніх кінцівок [3]. Так в подальшому Американська асоціація кардіологів (AHA)/Американський коледж кардіології (ACC) визначили КІНК як наявність ішемічного болю в спокої, наявність рани, що тривало не загоюється/виразки або гангрена більше 2 тижнів, а так само ознаки гіпоперфузії - зменшення кісточково-плечового індексу (КПІ) <0.4, зниження артеріального тиску у гомілці < 50 мм рт.ст., зміна пальце-плечового індексу, зниження систолічного тиску в пальці нижньої кінцівки, транскутанної оксіметрії (TcPo2) <30 мм рт.ст. або перфузійного тиску шкіри <30 мм рт.ст. [4]

Згідно мета-аналізу виконаному в західних країнах, розповсюдженність ЗПА у чоловіків коливається від 6,5% (у віці 60-69 років) до 11,6% (у віці 70-79 років) і до 29,4% (> 80 років). Було відзначено аналогічне вікове збільшення поширеності ЗПА та у жінок (5,3%, 11,5% і 24,7% в цих вікових категоріях, відповідно) [5]. На момент постановки діагнозу ЗПА, жінки виявлялись значно старше за чоловіків, страждали ожирінням, цукровим діабетом, і частіше мають КІНК; на противагу ж чоловіки частіше курять [20].

Існує безліч доказів того, що ЗПА частіше зустрічається у афроамериканців, ніж серед європейської раси [21,22]. Є також свідчення того, що азіати і латиноамериканці мають більш низьку поширеність ЗПА, ніж європейці. Неясно, чи є ці відмінності генетично детермінованими або просто відображають диференціальний вплив традиційних факторів ризику. Однак профілі факторів ризику захворювань змінюються в міру міграції населення, що й обумовлює важливість навколишнього середовища і робить її домінуючою над генетичними особливостями [23].

Критична ішемія нижніх кінцівок є найважчим варіантом ЗПА. Щорічна захворюваність в Європі і в Сполучених Штатах досягає від 500 до 1000 випадків на мільйон осіб [24-26].

За період спостереження в п'ять років 7% пацієнтів з безсимптомним перебігом ЗПА будуть мати клінічне погіршення, а у 21% пацієнтів з переміжною кульгавістю скоротиться дистанція безболісної ходьби або трансформується в КІНК [27,28].

Зокрема, КІНК пов'язана з надзвичайно несприятливим прогнозом [29,30]:

високим ризиком розвитку серцево-судинних подій і смертності і стає причиною приблизно 90% великих ампутацій, що виконуються в усьому світі [31,32]. Смертність сягає 20% протягом 6 місяців з моменту постановки діагнозу КІНК і більше 50% протягом п’яти років [33,34], тоді як однорічний рівень смертності серед пацієнтів, що не піддаються реваскуляризації, так званих безальтернативних пацієнтів з КІНК, коливається від 10% до 40% [35,36].

Крім поганого виживання, прогноз щодо збереження кінцівок у пацієнтів з КІНК є так само неспритливим, особливо у пацієнтів без можливості реваскуляризації, у яких частота високих ампутацій протягом 6 місяців коливається від 10% до 40% [37-39]. 40% пацієнтів з КІНК втрачають кінцівки протягом 6 місяців, якщо не проводиться своєчасна реваскуляризация [40,41]. Частота ампутацій залежить в першу чергу від тяжкості захворювання. У дослідженні Luders et al (2016) продемонстрували, що пацієнти з КІНК мають набагато більш високий ризик ампутації в порівнянні з менш обтяжливою ЗПА (Резерфорд 1-3) [42].

Що ж стосується КІНК, чіткий градієнт підвищення ризику ампутації при більш серйозному захворюванні існує як при первинній госпіталізації (3,1%, 26,7% і 55,0% для ступеня ураження по Резерфорд 4, 5 і 6 відповідно) [43] так і через більш тривалий термін спостереження - 4 роки (12,1%, 35,3%, і 67,3% для Резерфорда 4, 5 і 6 відповідно) [44].

Частота ампутації також залежить від наявності супутньої патології. Наприклад, наявність цукрового діабету пов'язана з більш високою частотою ампутації. Дослідження припускають, що ймовірність частоти ампутації як мінімум на 50% вище у пацієнтів з КІНК і з діабетом у порівнянні з пацієнтами без цієї супутньої патології [45,46].

Виявлення пацієнтів з ЗПА важливо через підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, а так само збільшення смертності. Пацієнти з ЗПА мають в 3-4 рази вище ризик виникнення гострого інфаркту міокарда (ГІМ) і в 10-15 разів вище ризик смерті від серцево-судинних захворювань в порівнянні з пацієнтами без ЗПА [47]. Інші дослідження в різних популяціях з КІНК виявили, що поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) становить від 48% до 85%, а цереброваскулярні захворювання складають від 16% до 25% [48-50]. Ураження кількох судинних басейнів пов'язано з гіршими віддаленими результатами у пацієнтів з ЗПА. Таким чином, у людей з ЗПА (КПІ <0,90) ішемічна хворобв серця була присутня в 25-70%, стеноз сонної артерії (> 70%) в 14-19%, стеноз ниркової артерії (> 75%) - у 10-23%. У пацієнтів зі стенозом сонної артерії ЗПА була присутня в 18-22%, в той час як пацієнти з ішемічною хворобою серця, як повідомлялося, мали ЗПА в 7-16%. Якщо порівнювати пацієнтів з ІХС без ЗПА, поширеність ІХС спостерігається в два-чотири рази частіше у пацієнтів з ЗПА, а тяжкість ЗПА пов'язана з переважанням ІХС. На противагу, стеноз стовбура лівої коронарної артерії і багатосудинного ураження коронарного русла є незалежними предикторами ЗПА, а пацієнти з ЗПА демонструють більш виражений коронарний атеросклероз [51].

Цукровий діабет один з найсильніших чинників ризику для пацієнтів з КІНК. При наявності цукрового діабету збільшує ризик розвитку ЗПА в 2-4 рази, що збільшує ризик КІНК в 7-8 разів [47, 52]. Більшість пацієнтів з КІНК страждають на цукровий діабет, що становить приблизно 60% [53].

Діабет був представлений в багатьох епідеміологічних дослідженнях, де доведено зв'язок з ризиком як безсимптомного перебігу, так і симптомних ЗПА, включаючи захворювання з атиповими симптомами [54]. Ризик розвитку переміжної кульгавості приблизно в два рази вище у пацієнтів з діабетом. Ризики ЗПА збільшуються з важкістю діабету: на кожен 1% збільшення глікозильованого гемоглобіну ризик ЗПА збільшується на 26% [55]. В теперішній час приблизно одна третина літніх людей і 17,5% у віці від 45 до 64 років діабетики [56]. Супутній діабет збільшує як короткостроковий, так і довгостроковий ризик високих ампутація при КІНК. Діабет збільшує ризик нетравматичної ампутації в 28 разів [57-62]. Систематичний огляд показав, що частота серйозих ампутацій значно різнилася (від 3,6 до 68,4 на 100 000 населення на рік) по всьому світу, ймовірно через відмінності в етнічній приналежності, соціальній депривації і, зокрема, поширеності цукрового діабету [63]. У деяких країнах, включаючи Англію, частота ампутацій, не пов'язаних з цукровим діабетом, знижується [64]. Однак у більшості частин світу число ампутацій кінцівок, пов'язаних з цукровим діабетом, збільшується [65].

Більше третини пацієнтів (33-44%) з КІНК страждаєте хронічною хворобою нирок (ХХН). Найважча форма, термінальна стадія ниркової недостатності, присутня у 9% - 12% пацієнтів [66]. У пацієнтів з КІНК, які перенесли реваскуляризацію, наявність ХНН прогнозує нижчі показники виживаності і порятунку кінцівок в стаціонарі, а також через рік і більш тривалий термін. У періопераціоному періоді пацієнти знаходяться на гемодіалізі мають значно більші ризик ампутації або смерті [67,68]. Через рік у пацієнтів з КІНК, які перенесли ендоваскулярну реваскуляризацию, діаліз незалежно віщував нижчий відсоток виживання і виживання без ампутації кінцівки [69]. Вивчаючи швидко зростаючу кагорту особіб з термінальною стадією ниркової недостатності, майже дві третини (63%) мають КІНК [70].

Приблизно від 20% до 30% пацієнтів з КІНК страждають на хронічну серцеву недостатність (ХСН) [54]. Так збільшення числа великих серцево-судинних подій (MACE) спостерігалося при більш тяжкому перебігу захворювання частіше у пацієнтів з КІНК, ніж у тих хто мав симптоми переміжної кульгавості. MACE визначається як нефатальний ІМ, несмертельний ішемічний інсульт або серцево-судинні захворювання. Через 1, 2 і 3 роки після реваскуляризації пацієнти з КІНК мали більш високі MACE у порівнянні з пацієнтами аереміжною кульгавістю [50].

Багато пацієнтів не є придатними для будь-якої процедури реваскуляризації через супутніх захворювань і/або наявності складного ураження артерій, що вимагає пошук постійних інновацій, щоб уникнути ампутації [70].

* 1. **Сучасні інструментальні методи діагностики критичної ішемії нижніх кінцівок**

У пацієнтів з КІНК точний діагноз може бути встановлений за допомогою сучасних неінвазійних інструментальних методів дослідження гемодинаміки та анатомії артерій нижніх кінцівок. Неінвазійні дослідження використовуються з метою виявлення локалізації та гемодинамічної значимості цих уражень, дозволяє розробити план операції і контролювати результати лікування хворого. У разі необхідності дані цих досліджень можуть бути доповнені більш точними інвазійними методами візуалізації, такими як комп'ютерна томографія ангіографія (КТА), магнітно-резонансна ангіографія (МРА) та рентгенконтрастна ангіографія в режимі цифрової субтракційної ангіографії (ЦСА).

Всі методи неінвазійної діагностики можна розділити на три категорії: фізіологічні або гемодинамічні вимірювання, вимірювання тканинної перфузії та анатомічна візуалізація.

Одним з перших методів дослідження судинного статусу був розрахунок кістково-плечового індексу [71]. Порогова оцінка КПІ була отримана на основі комплексних епідеміологічних досліджень. Значення визначено як співвідношення, що дорівнювало 0,9 в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) [72].

Наявність критичної ішемії є вирішальним прогностичним фактором для загоєння периферичних уражень і поряд з клінічними симптомами описується показником КПІ <0,5 с чутливістю і специфічністю 36% і 86% [73].

Слід зазначити, що значення КПІ > 0,9 можуть бути виявлені у пацієнтів з добре розвиненою колатеральною мережею при проксимальних виражених стенозах або при гемодинамічно пограничних стенозах. Виявлення гемодинамічної значущості виконується шляхом вимірювання КПІ після виконання фізичного навантаження. Таким чином, при наявності неоднозначних результатів КПІ, додатковий вимір КПІ одразу після фізичних вправ збільшує чутливість для визначення ЗПА в спокої на 10% [74].

У пацієнтів з цукровим діабетом КПІ марний в діагностиці ЗПА в 10-30% випадків через артеріосклероз Менкеберга (при якому високі значення КПІ > 1,3 спостерігаються у пацієнтів з істинною ішемією). При цьому КПІ ≥1.3 є псевдонормальним з наявністю згладжених кривих доплерівського імпульсу (акустичне або графічне зменшення пульсації), що вказує на наявність медіасклероза і медіакальциноза судинної стінки [75].

Зв'язок між КПІ і захворюваністю / смертністю від серцево-судинних захворювань різна у пацієнтів з діабетом і пацієнтів без нього. У той час як у пацієнтів без діабету спостерігається лінійна кореляція між підвищенням ризику і зниженням значень КПІ, кореляція у пацієнтів з діабетом відповідає U-подібної кривої: не тільки КПІ 0,9, але і 1,3 пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [76].

Оскільки медіакальціноз і склероз впливають на пальцеві артерії в меншій мірі, в порівнянні з артеріями гомілки, оцінка тиску великого пальця стопи з показаннями 30 мм рт. ст. є додатковою ознакою наявності КІНК. Тиск в пальці нижньої кінцівки приблизно на 30 мм рт. ст. нижче систолічного тиску на гомілці, а патологічний пальцє-плечовий індекс (ППІ) становить 0,7 і менше. При вимірюванні тиску в великому пальці ноги в основному оцінюється перфузія по задній великогомілковій артерії. Рекомендується додаткові виміри пальців стопи, оскільки перфузія в бічній половині передньої частини стопи кровоснабжається передньою великогомілковою артерією і не може бути оцінена шляхом вимірювання ППІ на великому пальці стопи.

Чрезшкірний парціальний тиск кисню (TcPO2) може бути використано для оцінки ризику і/або рівня ампутації при КІНК. Визначається критична ішемія нижньої кінцівки, як значення TcPO2 <30 мм рт. ст. у пацієнтів в положенні лежачи на спині. Значення TcPO2 <40 мм рт. ст. пов'язане зі збільшенням частоти ускладнень після ампутації, а його значення <30 мм рт. ст. є незалежним предиктором порушення загоєння ран [77]. Ризик ампутації при значеннях TcPO2 <10 мм рт. ст. становить 70% [78].

Кольорове дуплексне сканування - представляє неінвазивний метод дослідження, що успішно використовуєься при плануванні лікування і прийнятті рішень щодо шунтування або ендоваскулярного лікування [79-82]. Чутливістю методу сягає 97%, а специфічність 98%. Його застосування дозволяє отримати морфологічний зображення судинної стінки, периваскулярної тканини, а так само оцінити стану комплексу інтима-медіа (КІМ) [83]. Кольорова візуалізація потоку полегшує уявлення гемодинаміки стенозів і оклюзії артерій, а також дозволяє оцінити параметри прямого і непрямого кровотоку [77]. До недоліків цього методу можна віднести високий рівень залежності від дослідника, втручання артефактів (медіальний кальцифікуючий склероз, кальцифікати). До інших недоліків відноситься складність візуалізації аорто-клубового сегмента у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла.

Завдяки широко доступним сучасним методам багатозрізової комп'ютерної томографії: комп'ютерна томографія з ангіографією (КТА) зарекомендувала себе як дієвий метод вимірювання з високим рівнем чутливості і специфічності при судинних захворюваннях [84-86]. Систематичний огляд виявив чутливість КТА 95% і специфічність 96% для виявлення стенозу не менше 50%. КТА дозволяє правильно діагностувати оклюзії судин в 94%, а стеноз не менше 50% в 87% і відсутність значного стенозу в 96% [87,88].

Метод дозволяє отримувати високоякісні мультіпланарні і тривимірні зображення аорто-клубового, стегнової-підколінного артеріальних сегментів і оточуючих анатомічних структур. Реконструкції полегшують розрахунок інтервенційних і реконструктивних хірургічних процедур і незамінні для вимірювання ендопротезів в аорто-клубових сегментах. Переваги методу полягають у швидкості дослідження, можливості виявлення супутніх захворювань, які можуть імітувати симптоми ЗПА і можливості візуалізації, яка має хірургічне значення з анатомо-топографічної точки зору. До недоліків КТА відносяться опромінення, необхідність використання йодовмісних речовин, завищена оцінка ступеня стенозу при ураженні судин малого калібру (судин гомілки).

Магнітно-резонансна ангіографія - це неінвазивний метод візуалізації, що не залежить від дослідника. Високоякісні тривимірні судинні реконструкції можуть бути зроблені з високими рівнями чутливості та специфічності [89]. Дані невеликого мета-аналізу показали сукупну чутливість 86% і специфічність 93% в порівнянні з золотим стандартом цифрової субтракційної ангиографії для артерій нижче пахової складки [90].

Внутрішньоартеріальна цифрова субтракційна ангіографія вважається золотим стандартом з точки зору точності і якості візуалізації судин. Однак внутрішньоартеріальна ангіографія все частіше замінюється високочутливими і специфічними неінвазивними процедурами, такими як кольорове дуплексне сканування, магнітна резонансна ангіографія комп'ютерна томографія ангіографія. Переваги внутрішньоартеріальної ангіографії полягають у високій якості зображення і можливості поєднувати діагностику і втручання в одному сеансі. Ангіографія є значно точнішим, ніж будь-яка інша процедура візуалізації, особливо при оцінці стенозів всередині стента і артерій нижче колінного суглоба.

Фактично з усіх методів візуалізації тільки внутрішньоартеріальна цифрова субтракційна ангіографія в переважній більшості випадків може дати достатню інформацію про анатомічному і функціональному стані артерій нижче колінного суглоба та при багатоповерхових ураженнях артерій нижніх кінцівок у хворих з КІНК. Тому дуже актуальним є розробка ефективного алгоритму обстеження пацієнтів з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок, який би об'єднав як неінвазивні, так і інвазивні методи діагностики [91,92].

**1.3. Сучасні методи реваскуляризації нижніх кінцівок у хворих з критичною ішемією**

Реваскуляризація нижніх кінцівок за допомогою ендоваскулярних, відкритих хірургічних і комбінованих або гібридних методів є ключовим елементом лікування хворих з критичною ішемією. Метою реваскуляризації у хворих з ХКІНК є загоєння виразок і збереження кінцівки, після чого довгострокова прохідність має значно менше значення. Наявність супутніх захворювань і високий ризик відкритих хірургічних втручань підтримують вибір ендоваскулярної реваскуляризації у хворих з ХКІНК. Рекомендації TASC II виокремлюють анатомічні типи оклюзуючих уражень артерій нижніх кінцівок і визначають вибір методу лікування. Залежно від довжини і складності уражень артерій нижніх кінцівок було виокремлено чотири типи уражень: А, В, С і D, як в аорто-клубовому сегменті, так і в інфраінгвінальному. Ураження типу А і В характеризуються короткими оклюзійно-стенотичними змінами в артеріальному руслі зазначених сегментів, тимчасом як ураження типу С і D є протяжні, дифузні, білатеральні. Згідно з цими рекомендаціями, для уражень типу А найбільш прийнятним методом реваскуляризації вважається ЕВ, а при ураженнях типу D – відкрита реконструктивна операція. При ураженнях типу В і С доказів для обґрунтованого вибору найбільш оптимального методу реваскуляризації недостатньо, однак при ураженнях типу В кращим методом лікування є ЕВ, а при ураженнях типу С – реконструктивна операція [93,94].

Традиційне хірургічне лікування уражень артерій АКС довело свою ефективність у вигляді гарнонго клінічного ефекту і забезпечення довгострокової прохідності протезів. За даними огляду результатів 51 дослідження, що включали 5738 хворих, яким виконано аорто-стегнове шунтування (АСШ), 778 хворим – клубово-стегнове (КСШ) і 1490 хворим – аорто-клубова ендартеректомия (АКЕ) [95], періопераційна летальність для АСШ, КСШ і АКЕ склала 4.1%, 2.7% і 2.7%, відповідно ( p <0.0001), кількість періопераційних ускладнень для АСШ, КСШ і АКЕ склало 16%, 18.9% і 12.5% (p <0.0001). При субаналізі 5-річна первинна про- ходимость при ХКІНК була 79.8%, 74.1% і 81.7% для АСШ, КСШ і АКЕ, відповідно (p = 0.06), і була значно гірше в порівнянні з 5-річною прохідністю у хворих з перемежающей кульгавістю (p <0.0001).

Альтернативний підхід до реваскуляризації нижніх кінцівок при ураженнях артерій АКС представлено ендоваскулярними методами, які мають більш низькі, порівняно з відкритою хірургією, показники періопераціонних ускладнень і смертності.

Віддалені результати ендоваскулярного лікування уражень клубових артерій поступаються результатам відкритих реконструктивних операцій. За даними TASC II, 5-річна прохідність аорто-стегнових шунтів у хворих з ХКІНК становить 72-82%, тоді як, після балонної ангіопластики і стентування - 53-67% [96]. У ці дослідження включалися хворі з ураженнями артерій АКС типу А і В TASC II.

Разом з цим, останнім часом успішно застосовується ЕВ методи при більш довгих і складних ураженнях клубовихартерій. Систематичний огляд 19 нерандомізірованих когортних досліджень, що включали 1 711 хворих з ураженнями артерій АКС типу С і D по TASC II показав технічну успішність стентування 86-100%, 5-річну первинну і вторинну прохідність, складову відповідно 60 86% і 80-98% [97].

Чверть хворих з ХКІНК, які мають багатоповерхневі ураженнями артерій АКС і СПС, для купірування ХКІНК потребують одночасної аорто-клубової і інфраінгвінальной реваскуляризації [98-100]. За нашим даними, у 20% хворих з критичною ішемією, обумовленою поєднаним ураженням артерій АКС і інфраінгвінальних сегментів, досягти купірування критичної ішемії вдалося тільки з допомогою одночасного усунення ураження артерій АКС і нижче лежачих артеріальних сегментів.

Для хворих з ураженнями артерій СПС також згідно TASC II сформульовані рекомендації, що дозволяють виробляти вибір найбільш підходящого методу реваскуляризації

В даний час серед судинних хірургів преволює думка, що тип кондуїту і місце дистального анастомозу є найбільш значущими предікторами прохідності інфраінгвінальних шунтів [101,102]

За даними PREVENT III у шунтів діаметром менше 3 мм, 3-3,5 мм, і більше 3,5 мм протягом 30 днів первинна прохідність кондуїту склала 86%, 90%, 93%, відповідно [103].

Довжина кондуїту надає значний вплив на прохідність, яка збільшується зі зменшенням довжини шунта [104,105].

За даними багатьох досліджень існує пряма залежність між станом дистальних шляхів відтоку і прохідністю інфраінгвінальних шунтів. Але при цьому, на думку багатьох хірургів, такі показники, як якість кондуїту, довжина шунта і адекватний приплив є більш важливими предикторами прохідності шунта, ніж рівень дистального анастомозу [106-108].

На сьогодні опубліковано безліч досліджень ефективності інфраінгвінального шунтування, в тому числі і у хворих з критичною ішемією. За даними метааналізу, що включав 73 дослідження ефективності інфраінгвінального шунтування у хворих з ХКІНК, опублікованих з 1986 по 2004 р і включали 6762 шунтуван, первинна проходність після СПШ аутовеной з дистальним анастомозом вище або нижче коліна, через 5 років достовірно не відрізняється і становить 69% в обох позиціях. Результати СПШ синтетичними протезами (ПТФЕ) в порівнянні з аутовеною були значно гірші, і аналогічні показники через 5 років склав 48,3%. [109].

Результати дистальних шунтувань у хворих з ХКІНК були дещо гірше, ніж БПШ. За даними мета-аналізу 31 дослідження, опублікованих з 1981 по 2004 р, що включали 2325 пацієнтів з ХКІНК, яким було виконано інфрапоплітеальное шунтування, первинна прохідність після аутовенозного підколінно-гомілкового або підколінно-стопного шунтування через 1 рік і 5 років становила в середньому 81,5% і 63,1%, вторинна прохідність - 85,9% і 70 , 7%, збереження кінцівки - 88,5% і 77,7%.

Дані мета-аналізу досліджень дистального шунтування, в яких в якості кондуїту використовувалися синтетичні протези (ПТФЕ) показали значно гірші результати в порівнянні з аутовеной [110]. Первинна прохідність протезів з ПТФЕ через 12 і 60 місяців склала 59% і 30,5%, вторинна прохідність - 66,4% і 39,7%, з- хранность кінцівки - 77% і 55,7%, відповідно.

За даними огляду великих багатоцентрових досліджень ефективність інфраінгвінального аутовенозного шунтування у хворих з ХКІНК, через 1 рік після операції збереження кінцівки в середньому склала 88,9%, виживання - 85,7%, ВБА - 76,5% [111-113]. За даними італійського многоцентрового регістра, в який були включені хворі після СПШ з дистальним анастомозом нижче коліна за допомогою ПТФЕ або аутовени, через 4 роки збереження кінцівки склала 75% і 82%, відповідно. У порівнянні зі збереженням кінцівки первинна прохідність ПТФЕ протезів і аутовенозних шунтів у цих хворих була значно нижче, 46% і 64%, відповідно [114]. За даними мета-аналізу стегново-гомілкового або стегново-стопного аутовенозного шунтувань первинна прохідність і збереження кінцівки через 5 років склали 63 %% і 78%, відповідно. За даними мета-аналізу альтер- нативних аутологічних венозних шунтувань первічна прохідність і збереження кінцівки через 5 років склали 47% і 76%, відповідно.

Таким чином, узагальнюючи вище наведені данні, можна констатувати, що операції шунтування є безпечним і високоефективним методом реваскуляризації нижніх кінцівок у хворих з критичною ішемією, обумовленої складними пора- жениями інфраінгвінальних артерій.

Альтернативою відкритим реконструктивним операціями у хворих з критичною ішемією, обумовленої ураженням інфраінгвінальних артерій, є ендоваскулярна реваскулярізація. Артерії СПС найбільш часто вражаються у хворих з критичною ішемією. У 70% хворих з ХКІНК спостерігаються ураження артерій СПС, які потребують відновлення кровотоку. Приблизно у половини цих пацієнтів є супутні гемодинамічно значимі ураження артерій гомілкового-стоп ного сегмента (ГСС), які також потребують відновлення кровотоку.

Основною процедурою при ураженні інфраінгвінальних артерій є балонна дилатація. Стентування в артеріях СПС проводиться в випадках обструктивної диссекції або збереження залишкового стенозу більше 30% після повторного дилатації.

За узагальненими даними численних досліджень, технічна успішність ЧБА при ураженнях артерій СПС становить 69 (59-78)%. Первинна прохідність після ЧБА уражень довжиною 5-12 см у хворих з ХКІНК становить 57% (42-71%) через 1 рік і 30-43% через 3 роки [115].

Поряд зі звичайною ЧБА при складних ураженнях інфраінгвінальних артерій реваскуляризации може бути виконана за допомогою субінтімальной ангіопластики (СІА). Після успішної СІА у хворих з ХКІНК через 12 місяців збереження кінцівки досягає 85-90%, незважаючи на первинну прохідність, що становить 50% [116]. Ефективність як інтралюмінальной, так і субінтімальной ангіопластики, є порівнянними.

Колькість технічних невдач в значно зменшується при імплантації стентів, але рестеноз залишається основною проблемою, зменшуючи довгострокові переваги стентування.

Технічна успішність стентування становить 94% (91% -97%) при довжині поразок 5-18 см, первинна прохідність протягом року - 66% (60% -72%) [117].

Розвиток неоінтімальной гиперплазіі і рестеноз є ахіллесовою п'ятою ендоваскулярного лікування артерій СПС. Як уже згадувалося вище, кількість рестенозов після ЧБА артерій СПС у хворих з ХКІНК через 1 рік становить 30-60%, після стентування - 30-40%. Найефективнішою технологією профілактики неоін- тімальной гіперплазії, сьогодні є елютуючі баллонні катетери та стенти, які виділяють антипроліферативні препарати, такі як паклітаксель, прямо в судинну стінку.

У хворих, які після невдалої ЧБА були вдруге рандомізовані на стентування непокритими або елютинг стентами, спостерігалося перевагу елютинг стентів у вигляді 5-річного клінічного поліпшення (81.8% проти 63.8%, P = 0.02), прохідності (72.4% проти 53.0%, P = 0.03), та відсутності в необхідності в повторних реваскулярізациях (84.9% проти 71,6%, P = 0.06). Ці результати викликають зменшення протягом 5 років більш ніж на 40% ризику рестенозу і повторних реваскуляризації після імплантації елютинг стентів в порівнянні з непокритими стентами і ЧБА. [118].

Таким чином, наявні на сьогодні дані дозволяють рекомендувати ендоваскулярний підхід в якості первинного лікування у більшості хворих з ураженнями артерій СПС. За рекомендаціями CIRSE методом вибору лікування уражень артерій СПС TASC A-C є ЕВ, в той час як шунтування рекомендоване для ураження TASC D, особливо у молодих пацієнтів [119].

Розподіл артеріальних уражень у хворих з ХКІНК із супутнім ЦД, характеризується багатоповерховими поширеними інфраінгвінальних уражень з одночасним залученням артерій нижче коліна, вираженим кальцинозом і перевагою довгих хронічних оклюзій в поєднанні з гемодинамічно значущими множинними стенозами [120].

У зв'язку з тим, що для большості хворих з ХКІНК характерним є багатоповерхові поєднані ураження інфраінгвінальних артерій, як артерій СПС, так і артерій ПСС, у цих пацієнтів, як правило, виконується ендоваскулярна корекція всіх поразок в ході одного оперативного втручання.

Результати реваскуляризації не є настільки переконливими, як передбачалося. Дані (PREVENT III), в якому у більшості з 1404 хворих шунт анастомозірували з гомілковими або стопними артеріями, показали 1-річну первинну прохідність шунтів 61%, збереження кінцівки - 88% і виживання хворих - 84% [121]. За даними мета-аналізу підколінно-дистальних шунтувань аутовеною 5-річна прохідність шунтів становила 63%, збереження кінцівки - 78% [122]. Слід зазначити, що для відкритої хірургічної реваскуляризації в порівнянні з ендо- васкулярної, у хворих з ХКІНК і ураженням артерій нижче коліна характерно значно більша колькість періопераційних ускладнень.

За даними мета-аналізу досліджень, в яких використовувалась ЧБА в якості первинного лікування ураження гомілкових артерій, 3-річна збереження кінцівки становила 82,4%. Для порівняння, аналогічний показник після хірургічної реваскуляризації гомілкових артерій був практично однаковий і склав 82,3% [123]. Частота рестенозу після ЕВ в гомілкових артеріях є дуже високою. Протягом 3 місяців після ЕВ в артеріях нижче коліна рестеноз розвивається більш ніж у 70% хворих [124]. У мета-аналізі Romiti et al. [125], що включав 2646 хворих, було виконано дослідження, яким чином післеопераційна прохідність артерій впливає на клінічні наслідки. Первинна прохідність після гомілкової ангіопластики через 1, 2 і 3 роки була 58%, 51%, 49%, в той час як після берцового шунтування цей показник був значно вище відповідно 81%, 77%, 72% (P <0.05). Незважаючи на такі значні відмінності в прохідності, при цьому не спостерігалося достовірних відмінностей в клінічних результатах. Збереження кінцівки через 1, 2 і 3 роки становила 86%, 84%, і 82% у хворих, які підвергалися ендоваскулярній реваску- ляризации і відповідно 88%, 85%, і 83% після гомілкового шунтувания. Це пояснюється тим, що збільшення перфузії після реваскуляризації необхідно для загоєння виразок при ХКІНК і збереження кінцівки, а не для досягнення максимально довгої прохідності артерій після реваскуляризації.

Хоча кількість рестенозов після ЕВ велика, кількість рецидивів ХКІНК значно менше. Повторні втручання в таких випадках дозволяют неодноразово домогтися відновлення прохідності артерій, що є набагато більш важким завданням при реокклюзій після дистального шунтування. Дані мета-аналізу сучасних досліджень, які включали 6769 хворих з ХКІНК, показували високу ефективність ендоваскулярної реваскуляризації при інфрапоплітеальних ураженнях [126]. Технічна успішність ЕВ в середньому досягла 91%. Через 12 місяців первинна прохідність складала 63%, кількість повторних реваскуляризації - 18%, збереження кінцівок - 85%, виживаня - 85%.

Таким чином, наявні на сьогодні дані дозволяют стверджувати, що ендоваскулярне лікування уражень артерій нижче коліна дозволяє досягти аналогічних показників збереження кінцівки з меншим ризиком періопераційних ускладнень в порівнянні з операціями шунтування в гомілково-стопному сегменті (ГСС). За рекомендаціями CIRSE [127,128], ЧБА з можливим стентуванням, як метод первинного лікування у пацієнтів з інфрапоплітеальними ураженнями є обгрунтованим в більшості випадків. Можливість хірургічного лікування може бути розглянута для складних анатомічно уражень артерій гомілки або в разі ендоваскулярної невдачі і збереженні клінічних симптомів ХКІНК.

**1.4. Значимість показників дисфункції ендотелію у діагностиці стану хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок**

Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у контролі та гомеостазі судин, виходячи з їх стратегічного положення між кров'ю і тканинами. Вони продукують велику кількість паракрінних факторів в судинній стінці і її просвіті. У патологічних умовах ендотеліальна дисфункція викликає структурні, гемодинамічні і функціональні судинні зміни, змінюючи реактивність і розслаблення кровоносних судин і викликаючи атеросклероз [129].

У фізіологічних умовах відбувається збалансоване вивільнення релаксующих факторів ендотелію, такі як оксид азоту (NO) і простациклін (PGI2), і констрикторних агентів, такі як ендотелін-1 (ЕТ-1), простагландини і ангіотензин II (ANG-II). При ендотеліальній дисфункції цей баланс порушується, що призводить до виникнення та прогресування атеросклерозу [130]. Такі фактори ризику, як гіперхолестеринемія, дисліпідемія, куріння і діабет, викликають атеросклероз через активацію ендотелію і, отже, його дисфункцію. Ендотеліальна дисфункція виражається в посиленні взаємодії з лейкоцитами, зростанні гладко-м'язових клітин, звуженні судини, порушенні коагуляції, запаленні судинної стінки, виникненню тромбозу і прогресування атеросклерозу [131].

Ендотеліальна дисфункція та підвищена жорсткість артеріальної стінки грають важливу роль в патогенезі ЗПА у осіб з діабетом [132, 133]. Ендотелін (ЕТ) -1 - це потужний судинозвужувальний пептид, що продукується ендотеліальними клітинами [134], який бере участь в серцево-судинних захворюваннях, викликаючи пошкодження судин. Гіперпродукція ЕТ-1 при діабеті викликає виникнення окисного стресу.

ЗПА чітко визначається як прояв атеросклерозу великих судин [135]. Проте недавні дослідження надали докази впливу дисфункції мікросудин на патогенез макросудинних змін [136,137]. Велике Європейське дослідження показало гістологічні зміни мікросудин, включаючи розширення базальної мембрани і зниження щільності капілярів у пацієнтів з нейроішемічною формою діабетичної стопи і необхідністю реваскуляризації [138].

Гіпоксія і ішемія, як відомо, стимулюють вироблення факторів росту, які сприяють ангіогенезу, і одним з ключових ангіогенних факторів є фактор росту ендотелію судин (VEGF). Його проангіогенні ефекти в значній мірі залежать від стимуляції специфічних ендотеліальних рецепторів на багатьох клітинах, в основному на ендотелії [139,140].

Виразність процесу ангіогенезу можна оцінити шляхом вимірювання рівнів VEGF, наприклад, в плазмі венозної крові. Відомо, що вік і стать не роблять значного впливу на рівні VEGF, в той час як фактори, що призводять до гіпоксії, пошкодження ендотелію (куріння) і фізіологічні процеси (загоєння рани) підвищують концентрацію чинників зростання кровоносних судин. [141,142]

Повідомляється, що пацієнти, які страждають ЗПА, мають більшу кількість циркулюючого VEGF [143]. Цікаво, що продукція VEGF може бути пов'язана зі статтю, причому у жінок цей рівень вище, ніж у чоловіків [144]. Діабет 2 типу, який часто є коморбідністю у пацієнтів з ЗПА, також може модулювати продукцію VEGF. Пацієнти з діабетом і ЗПА мають більш низькі рівні VEGF в плазмі і більш високі рівні його розчинних рецепторів (sVEGFR1 і sVEGFR2), які вважаються інгібіторами ангіогенезу [145]. Навпаки, дуже важкий стан ЗПА, що виявляється як КІНК, пов'язане з більш високою індукцією експресії VEGF. [146]

VEGF значно підвищується у пацієнтів з КІНК в порівнянні з переміжною кульгавістю (ПХ), другим основним клінічним проявом ЗПА [147]. Це вказує на те, що плазмові концентрації VEGF можуть розрізняти ці два стани і вказувати на тяжкість ЗПА. Відповідно, високі рівні VEGF до лікування пов'язані з поганим результатом і можуть бути сурогатним індикатором тяжкості захворювання [148].

Більш того, було продемонстровано, що вихідні рівні VEGF в сироватці значно збільшуються у пацієнтів з КІНК і повертаються до контрольних рівнів через 6 місяців після ампутації [149]. Крім сироватки, збільшення VEGF було продемонстровано також в ішемізованих м'язах пацієнтів з КІНК. У дослідженні за участю пацієнтів з КІНК з показанням до ампутації експресія VEGF на рівні ампутації (стегна або гомілки) була аналогічна контролю. У зразку м'язів, взятих зі стопи (дистально) і поблизу ішемічних виразок і гангрени, рівні білка VEGF були підвищені в порівнянні з проксимальною біопсією тієї ж кінцівки [150,151]

Отже, вивчення вищезазначених показників дисфункції ендотелію є важлівою ланкою у визначенні стану судин, ефективності лікування та прогресування захворювання у хворого на КІНК. Вважаємо важлівім визначення також взаємозв'язку між показники дисфункції ендотелію та станом порушення кровообігу (ступені ішемії) для можливості прогнозування перебігу захворювання.

**1.5. Лікування ішемічних виразок та гангрени стопи на тлі хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок**

Критична ішемія нижніх кінцівокє найбільш важка форма ЗПА. Включає біль в спокої, освіта загоюються виразок, наявність гангрени і ускладнення пов'язані з інфекцією [152].

Останнім часом основна увага спрямована на поліпшення профілактики великих ампутацій за рахунок поліпшеного діагностики та реваскуляризації [153,154].

Однак відновлення кровотоку це тільки один фронт у битві, щоб запобігти ампутації. Загоєння рани у пацієнтів з КІНК вимагає повної оптимізації ранового простору. І саме багатопрофільна команда фахівців здатна збільшити швидкість загоєння ран і поліпшити результати лікування пацієнтів з КІНК [155-159].

Загоєння ран включає в себе активацію хемокинів і участь регуляторних факторів, які діють узгодженим чином, щоб в кінцевому підсумку загоїти рану. Однак в умовах судинної недостатності загоєння зупиняється через поєднання факторів, таких як гіпоксія і дисбалансу запальних чинників, що мають вирішальне значення в каскаді загоєння [160].

Оскільки судини не комплаєнтні для забезпечення високих метаболічних потреб, і ремоделювання кровоносних судин не відбувається, тож як наслідок міграція фібробластів у судинну стінку зменшується відповідно, процеси репарації зупиняються [161].

У пацієнтів з термінальною стадією КІНК ці судинні механізми виснажені або відсутні через хронічну метаболічну атаку через підвищений оксидативний стрес, хронічне запалення, глюкотоксічності і ліпотоксічності [160]. Ішемія патогенетично викликає підвищення рівня лактату в тканинах, який, в свою чергу, стимулює збільшення факторів росту завданням яких є неоваскулогенез [162].

Виснажені тканини пацієнтів з КІНК, однак, виснажені за такими чинниками зростання, клітин-попередників і регуляторним клітинам, необхідним для базової метаболічної активність, не кажучи вже про гиперметаболичної в умовах травми [160,163]. Саме це виснаження тканин може пояснити, як пацієнти зі схожим ураженням артеріального русла можуть демонструвати абсолютно різні клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом перфузії.

Крім вигоряння тканин, при хронічних ранах був виявлений дисбаланс певних ферментів і цитокінів. Екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) зазвичай сприяє міграції клітин і ангіогенезу при нормальному загоєнні ран. Ексудат хронічних ран містить дисбаланс матриксних металопротеїназ (MMP), ендопептідаз, відповідальних за протеолиз ЕЦМ [163]. Тканинний інгібітор металопротеїназ (ТІМП) і інгібітори плазми контролюють кількість продукованих ММП. Хронічні рани мають надлишок MMP через зниження TІMП, які сприяють надмірному протеолизу, зберігаючи хронічну рану, що не загоюється [161,163]. Крім того, хронічні рани містять знижені рівні активного TGF-β1, цитокина, необхідного для ангіогенезу, фіброплазія і синтезу колагену в проліферативної і ремоделирующих фазах загоєння ран [161,164].

Велика кількість досліджень демонструє, що показники загоєння ран і запобігання ампутації також можуть бути поліпшені за рахунок оптимального медикаментозного лікування.

Куріння є найсильнішим чинником ризику розвитку ЗПА de novo і додатково сприяє прогресуванню захворювання [165]. Курці з ЗПА мають меншу прохідність реконструкцій після реваскуляризації і більш високі показники ампутації в порівнянні з тими, що не палять або з тими, хто раніше палив . У зв'язку з цим відмову від паління слід почати якайшвидше, та реваскуляризація повторюється без зволікання після кожної невдалої спроби.

Поганий глікемічний контроль у діабетиків - ще один добре відомий фактор ризику розвитку і прогресування ЗПА: кожен 1% підвищення HbA1c збільшує ризик ЗПА на 28% [166].

Підвищений HbA1c є незалежним чинником ризику високої ампутації нижніх кінцівок [167].

В іншому дослідженні на кожне збільшення HbA1c на 1,0% добова швидкість загоєння області рани знижувалася на 0,028 см2/день [168]. Таким чином, контроль рівня глюкози в крові має першорядне значення для оптимізації загоєння ран.

Переваги статинів добре описані в літературі. Вважається, що на додаток до їх ліпідознижуюча ефекту статини здатні стабілізувати атеросклеротичні бляшки, зменшувати запалення, покращувати функцію ендотелію і, можливо, надають проангіогенних дію [169].

У пацієнтів з КІНК статини також продемонстрували позитивні ефекти, при цьому деякі дослідження показують загальне поліпшення виживання, виживання без ампутації і більш низькі показники великих судинних подій [170,171].

Місцеве лікування ран. Хірургічна обробка рани в тій чи іншій формі часто необхідна для досягнення загоєння ран. Некректомія і санація включає видалення мертвих, пошкоджених або інфікованих тканин, що призводить до підвищення потенціалу загоєння залишилися здорових тканин. Навіть нежиттєздатні тканини її частки, омозолелости або потовщена шкіра навколо виразок можуть привести до тривалого загоєнню. Існує п'ять основних методів санації рани і некректомія (біологічний, ферментативний, аутолітична, механічна, хірургічна) [172].

Біологічна санація . У цьому методі обробки рани використовуються личинки Lucilia sericata, які перетравлюють мертві тканини. Передбачається, що санація личинами проводиться за допомогою механічних і біохімічних методів і обмежується некротической частиною, зберігаючи при цьому здорові тканини [173,174].

Ферментативна санація. Цей метод включає нанесення мазі з колагеназою, яка ферментативно руйнує тільки денатурований колаген, прикріплений до рани, не зачіпаючи функціонуючі структурні білки, що мають вирішальне значення для другої фази загоєння рани [175]. Ферментативна обробка рани зазвичай використовується в умовах тривалого догляду, оскільки вона менш болюча, ніж механічна обробка, і її можна застосовувати щодня.

Аутолітична санація. Ця обробка рани є вибірковою, безболісної та неінвазивною. Однак це досить повільний варіант, протипоказаний для інфікованих ран і не підходить при великій кількості некротизованої тканини. Цей метод представлений природним фізіологічним процесом очищення, в якому беруть участь (лейкоцити, власні ферменти тканин і ексудат під час запальної фази) [175, 176].

Механічна обробка рани. Доступні багато типів механічної обробки рани, включаючи використання вологих і сухих пов'язок, скрабів, очищення ран, зрошення ран, пульсуючого лаважу, вихровий ванни і використання перекису водню. Є однією з найстаріших форм хірургічної обробки рани. Однак, крім того, що механічна обробка займає багато часу і є болючою, вона неселективних і може також зашкодити здорові тканини, продовжуючи запальний процес і збільшує ризик зараження [177,178].

Хірургічна некректомія. Варіант хірургічної обробки рани який представлений механічним видаленням біоплівки і відмерлих тканин. Виконується для некротичних і інфікованих ран, ступінь некректомії визначається кількістю нежиттєздатною тканини. Хірургічна некректомія є найбільш агресивним типом хірургічної обробки рани [172,175].

Остеомієліт. Розвивається в результаті поширення інфекції на кістку. Поразка кісток повинно бути виключено при всіх видах виразок, при цьому особливу увагу необхідно приділити пацієнтам з діабетом, а також в умовах хронічних ран і рецидивуючих виразок. Подібно інфекції м'яких тканин, остеомієліту зазвичай також викликаний полімікробною флорою. Оскільки остеомієліт часто нелегко діагностувати на ранніх стадіях, необхідні додаткові лабораторні, мікробіологічні та радіологічні дослідження. Однак прогностично важливими є два клінічних тесту: вимір ширини і глибини виразки і так званий «зонд до кістки». Було виявлено, що тест особливо корисний для прогнозування остеомієліту і повинен проводитися при первинній оцінці виразки [179.180].

Пов'язки. Протягом історії для лікування ран і прискорення загоєння використовувалося безліч різних матеріалів, включаючи мед, мох і навіть гній тварин [181,182]. При виборі оптимальної пов'язки слід пам'ятати про чотири основні засади: сухі рани потребують зволоженні, надмірний ексудат повинен абсорбуватися, некротична тканина повинна бути видалена, а ранева інфекція повинна бути усунена [181]. Існують три широкі категорії пов'язок, кожна з яких має свою здатність змінювати середовище рани: аутолітичні пов'язки, альгінатні, бактерицидні. Залежно від характеристик рани можуть знадобитися пов'язки різних типів.

Захист тканин і розвантаження. Рани і виразки дистальних частин нижніх кінцівок виникають з кількох причин. У той час як чисто ішемічні рани найкраще лікувати реваскуляризацією і подальшої хірургічною обробкою, нейропатичні і нейроішемічні рани залежні від агресивного розвантаження стопи [183].

Пацієнти з діабетом і виразками стопи - особлива група. Ці пацієнти мають високі показники захворюваності і рецидивів, пов'язаних з виразкою, догляд за подібним пацієнтом повинен бути дуже пильний [184].

Пацієнти з діабетом мають більш високий піковий підошвений тиск, ніж населення в цілому, з супутнім більш високим рівнем нейропатії і ЗПА [185-187]. Повторювані навантаження на стопу призводять до кісткових і структурним аномалій, які можуть бути одними з основних найсильніших предикторів розвитку виразки [187,188].

Отже, мета у цих пацієнтів - перемістити або перерозподілити підошвений тиск шляхом розвантаження стопи, щоб продовжити ремісію. [184]. Взуття та ортези, виготовлені за індивідуальним замовленням, активно використовуються серед груп ризику, що дозволяє зменшити ймовірність рецидиву виразок на 30% у пацієнтів, які носили терапевтичну взуття, в порівнянні з тими, хто носив звичайне взуття [185-189].

Було показано, що у пацієнтів з предвиразковими ураженнями силіконові ортези значно знижують частоту утворення первинних виразок [190-193]. А так же використання індивідуалізовані устілки, що знижують напругу зсуву, призводять до значного зниження частоти підвищення температури стопи в амбулаторних умовах у порівнянні зі стандартними устілками [194].

Одним з перспективних напрямків є тривимірний друк. Він використовується для створення персоналізованих екзоскелетних костюмів для людей, які страждають паралічем нижніх кінцівок, що може виявитися корисним у діабетиків високого ризику з нейропатією для зменшення впливу на підошовні тканини і навантажень на них [195-198].

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Для вирішення основних задач дисертаційного дослідження було обрано 150 хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з багатоповерхневим ураженням артерій нижніх кінцівок, протягом 2013-2017 рр., що знаходились на лікуванні у відділенні гострих захворювань судин Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева Національної Академії Медичних Наук України» (м.Харків).

Всі пацієнти давали згоду на участь в дослідженні. Критерії включення хворих до дослідження складали наявність у хворого хронічної критичної ішемії нижніх однієї чи обох кінцівок (III та IV стадія хронічної ішемії за R.Fontaine) з багатоповерхневим ураженням артерій нижніх кінцівок за рекомендаціями TASK II (2007).

Критеріями виключення хворих були наявність пухлинних захворювань, гострих порушень мозкового та коронарного кровообігу, небажання хворого брати участь у дослідженні.

Наше дослідження мало три організаційні рівні: планування, реалізацію та визначення та аналіз результатів . На першому рівні було встановлено гіпотезу дослідження, проведено ретроспективний та проспективний аналіз особливостей перебігу захворювання у хворих на ХКІНК з багатоповерхневим ураженням артерій та відбір хворих. На етапі реалізації дослідження виконувалися діагностичні маніпуляції, визначалася тактика та проводилося лікування хворих обох груп. Третім етапом дослідження був рік активного спостереження за хворими з визначенням основних показників результативності лікування, що були розглянуті та проаналізовані у даному дослідженні, їх аналізу та порівняння.

Основна група – 80 хворих, що знаходилися на лікуванні з січня 2013 по травень 2017 років. З них 49 (61,25%) хворих мали IV ступінь ішемії за Fontaine и III ступінь 31 (38,75%) хворих. У 13 (16,25%) – виконані проксимальні гібридні операції (імплантовані стенти у клубові артерії та виконано стегново-підколінне шунтування (СПШ) з/або ендартеректомия (ЕАЕ) з загальної стегнової артерії (ЗСА) за одну операцію) та 24 (30%) - двоетапні гібридні втручання (перший етап - імплантовані стенти в артерії здухвинного сегменту після чого через 1-2 доби виконували відкриту операцію стегново-підколінного шунтування (СПШ) з ЕАЕ або ізольовану ЕАЕ з ЗСА).

У 32 пацієнтів (40%) - було виконано гібридні операції нижче пахової складки (балонна ангіопластика (БА) артерій відтоку та стегново-підколінне шунтування), у 11 (13,75%) – було виконано гібридні операції ( ендартеректомія з ЗСА та балонна ангіопластика/стентування артерій відтоку).

Групу порівняння склали 70 хворих, які знаходилися на лікуванні з грудня 2015 по березень 2017 років. Серед них прооперовані ендоваскулярним методом 38 (54,3%), відкритим способом – 32 (45,7%), (табл. 2.1).

*Таблиця 2.1*

Характеристика основної групи та групи порівняння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Основна група | Група порівняння |
| Кількість хворих | 80 | 70 |
| Середній вік | 64,9±8,22 | 65,05±10,87 |
| Ступінь ішемії (III/IV) | 31/49 | 15/55 |
| Ендоваскулярні втручання | 80 | 38 |
| Відкриті оперативне втручання | 80 | 32 |
|  |  |  |
|  |  |  |

В таблиці 2.1 можна побачити, що основна група та група порівняння є репрезентативними за кількісними, віковими показниками, співвідношенню стадії ішемії та виду проведеного лікування.

Контрольні показники лабораторних досліджень було визначено у крові 15 умовно - здорових осіб. У всіх хворих відстежувалися результати лікування двічі: протягом 6 місяців та одного року.

Середній вік хворих склав 63±11,3 роки [Ме 38;86], причому вік хворих дещо відрізнявся в залежності від етіологічного чиннику. У хворих на облітеруючий атеросклероз без цукрового діабету вік становив у середньому 61,6 років (від 53 до 86), а з цукровим діабетом – 66,2 років (від 42 до 78). Слід зазначити, що більшість хворих була чоловічої статі – 104 (69,3%) з 150 хворих. Структура статевого та вікового складу хворих представлена на (рис.2.1)

Рис.2.1. Структура статевого та вікового складу хворих.

Як видно з графіку, серед жінок переважали хворі віком старше 70 років – 25 (54,3%), тоді як серед чоловіків – від 50 до 60 та від 60 до 70 років (відповідно 41 (39,4%) та 38 (36,5%) хворих).

Згідно класифікації Фонтейна хронічна критична ішемія нижніх кінцівок відповідає III-IV стадіям захворювання периферійних артерій, а за класифікацією Рутерфорда – 3-6 категоріям та використовується в разі наявності симптоматики протягом більше 2 тижнів.

Відповідно, клінічними проявами даних стадій захворювання є типові хронічні болі спокою (переважно в нічний час), ішемічні трофічні розлади, як виразки, так і гангрена.

Структура первинної патології у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок представлена у таблиці 2.2.

*Таблиця 2.2*

Структура первинної патології хворих

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Діагноз | Кількість хворих | Відсоток (%) |
| Облітеруючий атеросклероз (ОА) | 63 | 42 |
| Облітеруючий атеросклероз з цукровим діабетом | 76 | 50,7 |
| Післятромботична оклюзія (ПТО) на тлі облітеруючого атеросклерозу | 11 | 7,3 |
| Разом | 150 | 100 |

Хворі, які брали участь у дослідженні, розподілилися за стадією ішемії наступним чином – з III стадією було 46 (30,7 %), а з IV – 104 (69,3 %).

Відображенням системного характеру процесу в артеріальному руслі нижніх кінцівок стало його двостороннє поширення в 71,3% випадків, (n = 107), незалежно від етіології ураження. При цьому до уваги бралася та нижня кінцівка, ступінь ішемії якої на момент госпіталізації був вищим.

Строк хвороби у хворих (за їх словами) складав від 3 місяців до 6 років, у середньому 1,2 роки. Це вказує на значущість та злоякісність перебігу захворювання у цих хворих. Залежно від етіологічного чиннику, ступінь ішемії дещо варіював.

Розподіл хворих в залежності від етіології та стадії критичної ішемії показаний на рис. 2.2

Як видно з рисунку 2.2, хворих на облітеруючий атеросклероз та посттромботичну оклюзію була майже однакова кількість у групах з ІІІ та ІV стадіями ішемії, та значуща різниця спостерігалася у хворих на ХКІНК з облітеруючим атеросклерозом у поєднанні з цукровим діабетом – серед таких хворих з ІV стадією ішемії було у 4 разів більше, ніж з ІІІ (62 (59,6%) та 14 (30,4%) хворих відповідно).

Рис. 2.2. Розподіл хворих в залежності від етіології та стадії критичної ішемії

У хворих досліджуваних груп було виявлено наступну супутню патологію: ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз (88,5%), післяінфарктний кардіосклероз (35,2%), передсердна тахікардія (13,2%), гіпертонічна хвороба І-ІІІ ст. (82,8%), атеросклероз судин головного мозку (37,1%) та ішемічний інсульт в анамнезі (14,2%), хронічне обструктивне захворювання легень (2,8%), виразкова хвороба (6,6%) що представлені у таблиця 2.3. Структура супутньої патології у більшості випадків вказує на системність ураження судин та довго тривалість захворювання на генералізований атеросклероз. Для виявлення супутніх захворювань хворих було обстежено згідно наказів МОЗ відносно кожної нозологічної одиниці. Для визначення ступеню ураження судин інших басейнів, усім хворим виконували ультразвукову допплерографію судин шиї, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та серця, електрокардіографію.

*Таблиця 2.3*

Структура супутньої патології у хворих обох груп дослідження

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Супутня патологія | Кількість хворих | % |
| ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз | 51 | 76,5 |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 25 | 16,7 |
| Фібриляція передсердь | 31 | 20,7 |
| Гіпертонічна хвороба І-ІІІ ст | 115 | 76,7 |
| Атеросклероз судин головного мозку | 55 | 36,7 |
| Ішемічний інсульт в анамнезі | 23 | 15,3 |
| Хронічне обструктивне захворювання легень | 36 | 24 |
| Виразкова хвороба шлунку та дванадцитапалої кишки | 10 | 6,7 |
| Разом: | 150 | 100 |

Узагальнюючи вищевикладене можна дійти висновку, що супутні кардіоваскулярні патології та наявність цукрового діабету погіршують адаптаційні можливості організму та поглиблюють патогенетичні процеси. Наявність цукрового діабету призводить до формування IV стадії ішемії та відкладає можливість своєчасного оперативного втручання. Таким чином системні прояви атеросклеротичного ураження артерій та негативний вплив цукрового діабету на периферичний кровообіг ускладнюють перебіг хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, що виражається у формуванні виразкових та гангренозних ураженнях, відстроченні хірургічного лікування та відповідно зростання таких наслідків як ампутації.

**2.2. Клінічно-лабораторні та інструментальні методи досліджень**

Наявність у хворих ХКІНК було встановлено на підставі скарг, анамнезу захворювання та даних, отриманих при проведенні комплексного обстеження. Для обстеження хворих використовували клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.

Всім хворим проводили лабораторні дослідження крові (клінічні та біохімічні), сечі, біохімічні дослідження крові, імуноферментні методи дослідження сироватки крові, визначення глікемічного профілю (за потреби), показників згортання крові, групи крові та резус-фактору за стандартними методиками.

Для визначення типу та вираженості ураження судинного русла нижніх кінцівок виконували ультразвукову допплерографію (УЗД система Sonoline G50 (Siemens)) та\або ангіографію аорти та судин нижніх кінцівок (Система діагностична рентгенкардіоваскулярна «Integris Allura», Ангіограф «Trideros-Optimatic-2000», Siemens), комп’ютерну томографію у судинному режимі з наступною тривимірною реконструкцією судин (рентгенівський компьютерний томограф «Aquilion 64 TSX-101A», Toshiba).

Спектр вегетуючої флори у хворих з трофічними ураженнями (40 хворим основної групи та 35 хворим групи порівняння) при надходженні у стаціонар визначали за допомогою методики бактеріологічного дослідження виділень з методом бактеріологічного посіву на щільне поживне середовище з подальшим визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів.

Визначення дисфункції ендотелію та активності атеросклеротичного ураження у хворій кінцівці, ефективності лікування проводили шляхом визначення рівнів ЕТ-1 та VEGF у сироватці крові. У дослідженні було задіяно 33 пацієнти: основна група 14 осіб (3 пацієнти з III ст. ішемією, та 11 з IV ст.), з групи порівння 11 були прооперовані ендоваскулярним методом (3 пацієнти з III ст. ішемією, та 8 з IV ст.) та відкритим методом – 8 (3 пацієнти з III ст. ішемією, та 5 з IV ст.). Рівень ендотеліну-1 проводився методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «ELISA» JBL International corporation (Germany, JP 27 165).

Дослідження рівня VEGF проводилось імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи фірми "IBL INTERNATIONAL GMBH" (Німеччина) на імуноферментном аналізаторі «Labline-90 »(Австрія). Хід визначення. В лунки мікропланшетів додавалось по 100 мкл стандартів і досліджуваних проб. Також по 100 мкл розчину Біотин-кон’югату та в подальшому його інкубували 1 годину при кімнатній температурі на шейкері. Після все лунки тричі промивали спеціальним буфером та у кожну лунку додавали по 100 мкл розчину комплексу HRP-стрептоведін. Повтоно відбувалась інкубація протягом 45 хв. при кімнатній температурі на шейкері. Повторно тричі промивали промивали лунки буфером та додавали по 100 мкл ТМБ субстрату. Знову інкубували 20 хв. на шейкері при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку по 50 мкл стоп розчину і через 10 хв. визначали оптичну щільність проб при довжині хвилі 450 нм. Рівень ВЕФР-A визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість ВЕФР-A висловлювали в нанограммах в мілілітрі сироватки (нг / мл).

Контрольні показники лабораторних досліджень було визначено у крові 15 умовно здорових людей обох статей віком старше 60 років. За норму ЕТ-1 вважали середній рівень цього показнику, який було отримано при обстеженні контрольної группи (n=15), а саме - 3,964+ 0,032 пг/мл (мінімум – 3,91, максимум – 4,02, медіана – 3,97). Нормою рівню VEGF також вважали рівень цього показнику у плазмі контрольної групи - 59+12,58 пг/мл (мінімум – 34, максимум – 80, медіана – 56).

Об’єктом біохімічних та імунологічних досліджень була периферійна кров, забір якої відбувався з ліктьової вени у кількості 10 мл зранку натщесерце тричі протягом виконання роботи – при надходженні у стаціонар, та через 6 та 12 місяців після лікування.

Дослідження виконували у Центральній науковій лабораторії Харківського національного медичного університету.

Досліджували кисневонезалежний і кисневозалежний фагоцитоз різними методами: візуальний метод світлової мікроскопії дозволив оцінити адгезію, проникнення і ендоцитоз бактеріальних антигенів за наступними показниками:

1. Фагоцітарний індекс (ФІ) - відсоток клітин, що вступили в фагоцитоз, від загального їх числа.

2. Фагоцитарної число (ФЧ) - середньо число бактерій, що знаходяться внутрішньоклітинно (частка від ділення загальної кількості спожитих бактерій на число клітин, що вступили в фагоцитоз).

Обидва показники (ФІ, ФЧ) розраховують на мазках, зроблених після 30-хвилинної і 90-хвилинної інкубації (ФІ 30, ФІ 90 та ФЧ 30, ФЧ 90).

Киснезалежний фагоцитоз оцінювали за допомогою дослідження нітросинім тетразолієм по ферментативної активності нейтрофілів, що забезпечують утворення активних форм кисню в спонтанних і індукованих зімозаном пробах. За допомогою окрідінового помаранчевого оцінювали інтенсивність денатурації ДНК бактеріальних антигенів в процесі їх ендоцитозу фагосомах нейтрофілів по зміні забарвлення ДНК із зеленого на червоне.

Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів проводили методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло в поліетиленгліколь з відповідним фотометрическим визначенням щільності преципітату [103].

**2.3. Методи вимірювання градієнту тиску, фракційного резерву кровотоку**

Функціональні тести такі як фракційний резерв кровотоку засновані на використанні вазоактивних речовин і на вимірювання кількох гемодинамічні показники нещодавно з'явилися як стандартні методи діагностики в сучасному арсеналі інтервенційного хірургів при лікуванні пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок. У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням аорто-клубового сегменту (від 50% до 70%) з обох груп дослідження (n=150). Виконано дослідження FFR 20 хворим та 20 хворим вимірювання градієнту тиску в клубовому сегменті артерій нижніх кінцівок. 26 (65%) хворих мали IV ступінь ішемії за Fontaine, III ступінь 14 (35%) хворих.

Поняття судинного тиску отриманого завдяки FFR було широко вивчені і клінічно підтверджені в коронарній практиці. Використовуючи максимальну артеріолярну вазодилатацію, максимально мінімізується резистентність судинного русла, що робить потік крові пропорційним до тику. Тому гіперемічна перфузія пропорційна для перфузійного тиску в цьому стані. FFR визначається як максимальний кровообіг судинного сегменту на стенотичній території, поділений на нормальний максимальний кровоток на тій же судинній території в гіпотетичному випадку, якщо б постачання артеріального русла було б цілком нормальним. Через лінійність між гіперемічним тиском і кровотоком, це співвідношення максимуму потоку можуть бути представлені співвідношенням тисків, за допомогою яких дистальний судинний тиск ділиться на тиск аорти в умовах артеріальної гіперемія при припущенні, що венозний тиск дорівнює нулю. За допомогою цієї методики тиск аорти вимірюється за допомогою направляючий катетер. Тиск дистальніше стенозів за допомогою спеціальних провідників. Таким чином, FFR легко можна просто вивести від співвідношення середнього дистального тиску артерії до тиску аорти під час максимальної гіперемії. FFR це спеціальний судний індекс, (хоча на нього все ще впливають умови) і являє собою частку нормального максимального потоку, що залишається незважаючи на стеноз. Теоретичне значення для FFR нормальної артерія становить 1,0, незалежно від судини або пацієнта. Існує різка різниця FFR між ішемічним та не ішемічним ураженням FFR ≥0,8 виключає індуковану ішемію та геодинамічно значимий стеноз з точністю 95% і FFR <0,8 показує індуковану ішемію майже на 100% уражень, тим самим обґрунтовуючи реваскуляризацію цього сегменту артеріального русла, якщо це технічно можливо [7].

Вимірювання градієнту тиску виконували таким чином: 80% пацієнтів виконували артеріографію нижніх кінцівок використовуючи доступ через a.radialis. 20% виконували через контралатеральну нижню кінцівку через загальну стегнову артерію (ЗСА). Артерію пунктирували за Сельдінгіром, заводили провідник інтролюмінально після чого вводили в артерію ретроградно інтродюсер (№1). Катетер позиціонували до стенотичного ураження в контра латеральну клубову артерію. Вимірували тиск до стенотичного ураження в контралатеральній клубовій артерії. Далі пунктирували ЗСА на стороні ураження, та вводили в артерію интродюсер ретроградно (№2). Перед вимірюванням тиску за стенотичним ураженням внутрішньоартеріально вводили папаверин 30 мг через катетер який розташований до стенотичного ураження, після чого виконували вимірювання тиску через інтродюсер №2. Враховували що стеноз є значущим якщо градієнт середнього тиску був ˃ 10 мм.рт.ст. при умові застосування вазодилятаторів внутрішньоартеріально. Для вимірювання тиску використовували систему для моніторування Utas з можливістю вимірювання інвазивного тиску.

Вимірювання FFR виконували наступним чином: використовували систему оптичної когерентної томографії (ОСТ) ILUMIEN. Артеріальний доступ був контралатеральна ЗСА або a.radialis, введен интродюсер до артерії. Через катетер локалізований на біфуркації аорти, до стенотичного ураження у клубовому сегменті, проводили за стенози 0,014 дюймовий провідник (PressureWire Aeris G8 300 см St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA). Далі вводили внутрішньоартеріально папаверін 30мг через катетер розташований на біфуркації аорти, після чого виконували вимірювання тиску. Якщо FFR був ˂ 0,8 то стеноз враховували як гемодинамічно значущий. якщо FFR був ˃ 0,8 то стеноз вважали не гемодинамічно значимим.

**2.4. Методика проведення фототерапії та фотодинамічної терапії**

Апаратура для фототерапії (ФТ) та фотодинамічної терапії (ФДТ) нами були використані фотонні матриці «Барва флекс» Коробова з різним спектральним діапазоном: 660, 470, 525, 405 нм, що відповідало червоному, синьому, зеленому і фіолетовому світлу.

Фотосенсибілізатори. Як фотосенсибілізатор нами використаний Дімегін, що є похідним протопорфірину (рис. 2.3). Препарат характеризується тривалою елімінацією з організму, що подовжує його бактерицидний ефект в рані. Однак виражена шкірна фототоксичність вимагає його обережного застосування і запобігання попаданню світла на неушкоджені тканини.

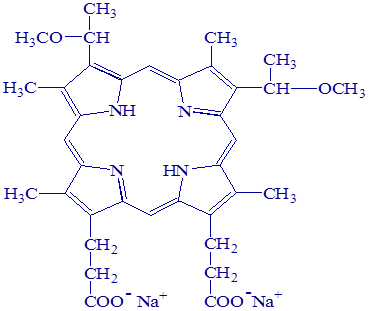
****

Рис. 2.3. Хімічна формула молекули Дімегіна (Динатрієва сіль 2,7,12,18-тетраметил-3,8-ді (1-метоксіетил) -13,17-ді (2-оксікарбоніл етил) порфірину)

У всіх досліджуваних пацієнтів оцінювали активність по поглинанню та елімінації мікробних тіл, поліморфноядерними лейкоцитами і моноцитами периферичної крові, здатними зв'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру. Використовували дріжджову культуру. Забарвлення проводили за Романовським-Гімза. Препарати переглядали під мікроскопом при збільшенні 1000 в імерсійній системі. Рахували 200 клітин і виробляли розрахунок показників фагоцитозу щодня.

Закриття ранових дефектів виконували синтетичним покриттям PCL (polycaprolacton) або PL (polylactid) (рис. 2.4) c аплікацією фибринового згустку і плазми, збагаченої тромбоцитарним фактором росту (ТФР) без фібрину.

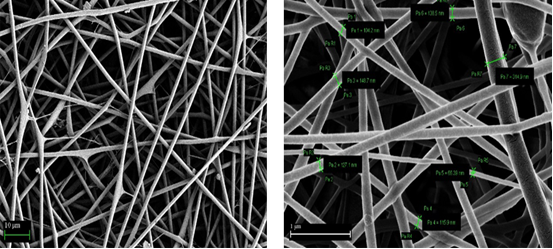


Рис. 2.4.Синтетичне покриття PCL (polycaprolacton), макрозйомка

Параметри структур на основі 3D-нановолокна повинні відповідати параметрам шкіри людини:

1. Створювана при регідратації pH = 3,8-5,6.

2. Товщина остаточного конструкту = 1,5-2,5 мм. (Можливість довести до цієї товщини нашарування декількох «листів»).

3. Розмір пор від 20 нм до 0,5 мкм.

4. Кількість пор на квадратний сантиметр - в середньому 100.

5. Модуль пружності (еластичність) - в середньому 106 Н/м2.

6. Міцність - близько 1,5 кг/кв. мм.

7. Можливість наситити клітинами, вітаміном Е, гіалуроновою кислотою, ліпосомами.

8. Біосумісність: адгезивність до клітин, біорезорбтивність в організмі, відсутність цитотоксичності, апірогенність, відсутність імуногенності, відсутність канцерогенності.

9. Можливість стерилізувати, наприклад, радіацією.

Метою закриття ран синтетичним покриттям полікапролактон (PCL), (Nanopharma, Чехія) c аплікацією фибринового згустку і плазми, збагаченої ТФР без фібрину були: запобігання вторинного інфікування, стимуляція зростання сполучної (грануляційною) тканини в рані для подальшого виконання аутодермопластики або загоєння її під покриттям шляхом ранової контракції.

Костні дефекти закривали використовуючи медичний виріб: «Матеріали імплантаційні кістково-пластичні", що виготовляється з кісткової тканини тваринного походження і призначеного для імплантації з лікувальною метою.

Матеріали виготовляються стерильними в різних видах в залежності від форми і розмірів дефектів. Виготовляється за технологією, що дозволяє технологією отримувати високоочищений гідроксіаппатіт і колаген переважно I і III типів. При цьому імплантаційний матеріал зберігає повну відповідність природної мікроструктури кістки і природне співвідношення основних хімічних компонентів кісткової тканини, співвідношення кальцію і фосфору становить 2:1. Унікальна технологія багатоетапної фізичної і хімічної обробки також повністю видаляє антигенні (імуногенні) складові кісткового сировини і очищає його від можливих інфекційних агентів, в результаті чого імплантаційний матеріал препарату стає стерильним, апірогеним і не викликає імунних реакцій організму.

**2.5. Техніка хірургічного лікування**

Всім пацієнтам з ураженням артерій аорто-клубового, стегново-підколінного й особливо гомілково-стопного сегментів виконувалась ангіографія для визначення шляхів притоку та відтоку. Всі відкриті операції проводили під комбінованою спінально-епідуральною анестезією.

При виконанні шунтування на рівні нижче пахової складки, першим етапом робили хірургічний доступ до артерій притоку. Традиційно це був доступ до загальної стегнової артерії і її біфуркації. Пошарово, проекційним доступом, безпосередньо над ЗСА роз'єднували гострим шляхом шкіру, підшкірну клітковину, фасції. Виділяли ЗСА, невеликий сегмент проксимальної частини поверхневої стегнової артерії і глибокої стегнової артерій достатній для накладення затискачів і формування анастомозу. Пальпаторно оцінювали стан судинної стінки на предмет наявності кальцинованих змінених ділянок. Після чого другим етапом переходили на доступ до артерій відтоку. Для всіх пацієнтів це були проекційні хірургічні доступи до артерій гомілки. Доступи залежали від локалізації нормальної ділянки артерії з хорошим магістральним з'єднанням з артеріями стопи. Після виділення таргетной артерії приступали до виділення і забору аутівени (велика підшкірна вена тієї ж кінцівки). Готували аутовену шляхом реверсування, перев'язування бічних гілок. Першим накладали дистальний анастомоз за типом кінець у бік. Після проводили аутовенозний шунт під фасцією і виконували формування проксимального анастомозу кінець в бік. При необхідності виконували ендартеректомію з ЗСА і ГСА. ЕАЕ виконували відкритим шляхом. Після поздовжньої артеріотоміі механічно счищали атеросклеротично змінену частину судинної стінки (інтиму-медіа з атеросклеротичної бляшкою). При виникненні дисекції незміненій інтими, фіксували її до стінки за допомогою синтетичних ниток. При виконанні ЕАЕ з ГСА виникала необхідність виконання пластики проксимальної частини ГСА аутовенозною латкою. Частині пацієнтів виконувалася тільки ЕАЕ з пластикою аутовенозною латкою.

Під час операції для досягнення антикоагуляції використовували гепарин з розрахунку 50-100 ОД/кг. Після операції гепарин призначали в дозі 500-1000 ОД на годину під контролем АЧТЧ (цільове значення АЧТЧ - 50-60 с). Через 3-5 днів переходили на подвійну антиагригантну терапію (клопідогрель 75 мг + ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу) протягом 3 місяців, далі змінювали клопідогрель на рівароксабан 2.5 мг 2 рази на день. У пацієнтів з некрозами м'яких тканин, які мали чітке відмежування, одномоментно виконували некректомію або малу ампутацію.

Ендоваскулярні втручання проводили в умовах ангіографічної операційної, з використанням місцевої або регіонарної анестезії. Перший етап антеградна пункція ЗСА та введення інтродюсеру 5F або 6F до проксимальної частини ПСА. Після чого інтролюмінально або субінтимально проводили провідники 0,014"-0.35" в залежності від технічних особливостей. По провіднику до ураженого атеросклерозом сегменту проводили балон для ангіопластики. Використовували два типи балонів без елютуючого покриття та з покриттям. Застосовано два основні методи балонної ангіопластики: субінтимальна та інтралюмінальна балона ангіопластика. Якщо після виконання ангіопластики балоном у стегново-підколінному сегменті залишався резідуальний стеноз (більше 40%) або дисекція інтими, то имплантували стенти без покриття (BMS) та з покриттям (DES). Стентування мало місце тільки для корекції незадовільного результату балонної ангіопластики. Під час ендоваскулярних втручань на артеріях гомілки використовували балони 150 – 200 мм довжиною. Після ангіопластики проводилася контрольна ангіографія і, якщо просвіт судини звужувався на 30-40% або відбулося розшарування стінки артерії, що перешкоджали кровотоку, то в цю зону імплантували стент. Стентування артерій гомілки виконувались вкрай рідко, мами застосовувались коронарі стенти (BMS та DES) у цих випадках. Всі пацієнти отримували подвійну антитромбоцитарну терапію після лікування.

Гібридне оперативне втручання, тобто поєднання відкритих і ендоваскулярних реконструктивних втручань на артеріях нижніх кінцівок проведено 80 хворим основної групи. 24 пацієнтам операція виконувалася в два етапи з проміжком у 1-2 доди. Перший етап був ендоваскулярною реконструкцією, другий - відкрите втручання. У 56 осіб відкриту операцію проводили одночасно з ендоваскулярною. При одномоментній гібридній операції на артеріях нижче пахової складки, першим етапом виконували корекцію шляхів відтоку (балонна ангіопластика та/або стентування). Для цього, згідно з даними попереднього ангіографічного дослідження, вибирали невеликий сегмент артерії одразу дистальніше окклюзії стегново-підколінного рівня, та робили до нього відкритий хірургічний доступ. Найчастіше це були дистальний відділ ПСА або ПКА та відповідні проекційні доступи до цих артерій. Пунктували артерію під візуальним контролем. Далі вводили інтродюсер 4-5 F, та виконували балонну ангіопластику. Стентування виконували за тими ж показаннями: резідуальний стеноз (більше 40%) або дисекція інтими. Метою було відновити нормальний просвіт артерій гомілки (хоча б однієї). Після чого видаляли інтродюсер та виконували шунтування за стандартною методикою з використанням аутовени в якості шунта.

При виконанні гібридної операції в аорто-клубовому та стегново-підколінному сегментах першим етапом виконували стентування клубових артерій. Для цього ретроградно пунктували ЗСА та встановлювали інтродюсер 6 F. Виконували стентування клубових артерій використовуючи балонрозправляючі стенти. Далі не видаляючи інтродюсер робили хірургічний доступ до ЗСА та її гілок. А вже після цього його видаляли та виконували ЕАЕ, при ураженні лише ЗСА та її гілок, чи СПШ аутовеною якщо ураження розповсюджувалося на велику частину стегново-підколінного сегменту (TASC II C та D). Всі пацієнти отримували гепарин в дозі 50-100 ОД/кг. Та подвійну антитромбоцитарну терапію (аспірин 75 мг та клопідогрель 75 мг 1 раз на добу), через 3 місяці клопідогрель замінювали на рівароксабан 2.5 мг 2 рази на день.

**2.6. Методи статистичного аналізу**

Статистичний аналіз результатів експериментальних досліджень проводили з використанням комп’ютерного пакету прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинну статистичну обробку даних проводили за допомогою критерію Шапіро-Вилка. У разі нормального розподілу результати описували параметричними, в разі відсутності нормального розподілу — непараметричними характеристиками — медианой вибірки (Ме) і інтерквартільним розмахом [значеннями 25-го і 75-го процентилю]. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. Якщо хоча б одне з розподілів не було нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували рангові критерій Манна-Уїтні. Аналіз взаємозв’язків між показниками, що вивчалися, було проведено, використовуючи кореляцію Спірмена (r). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали при p<0,05.

Таким чином, обрані методи дослідження є сучасними, дозволяють в повній мірі характеризувати тип та ступінь ураження судин, ступінь порушення кровообігу у кінцівці та рівень гомеостатичних змін у хворих на ХКІНК. Методи статистичного аналізу отриманих результатів дають можливість достовірно порівняти результати лікування хворих обох груп та визначити ймовірність виконання ампутації.

**РОЗДІЛ 3**

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ КРИТИЧНІЙ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**3.1. Інвазивні методи діагностики стенотичного ураження артерій клубового сегменту**

До дослідження було залучено 40 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням аорто-клубового сегменту (від 50% до 70%) з обох груп дослідження (n=150). Виконано дослідження FFR 20 хворим та 20 хворим вимірювання градієнту тиску в клубовому сегменті артерій нижніх кінцівок. 26 (65%) хворих мали IV ступінь ішемії за Fontaine, III ступінь 14 (35%) хворих. Досліджувані були розподілені на дві підгрупи:

1-ша підгрупа пацієнтів - 25 (62,5%) - хворі з атеросклеротичним ураженням аорто-клубового сегменту та артерій нижче пахової складки. Всі вони були кандидатами на виконання гібридних операцій або шунтування.

2-га підгрупа пацієнтів - 15 (37,8%) – хворі з атеросклеротичним ураженням аорто-клубового сегменту та артерій нижче пахової складки, яким планувалося ендоваскулярне втручання на артеріях аорто-клубового сегменту та артеріях нижче пахової складки. Анатомія ураження наведена у таблиці 3.1 та розподіл за ступенем стенотичного ураження клубового сегменту у таблиці 3.2.

*Таблиця 3.1*

Анатомія стенотичного ураження клубового сегменту

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локалізація | 1 група (n=25) | 2 група (n=15) |
| загальна клубова артерія (ЗКА) | 4 пацієнта (16%) | 4 пацієнта (16%) |
| зовнішня клубова артерія (ЗоКА) | 15 пацієнтів (60%) | 7 пацієнтів (46,7%) |
| тандемні стенози ЗКА та ЗоКА | 6 пацієнтів ( 24%) | 4 пацієнта (26,7%) |

Всім пацієнтам виконували ангіографію артерій нижніх кінцівок. Спочатку оцінювали ступінь стенотичного ураження артерій візуально. А вже після виконували FFR або вимірювали градієнт тиску. Пацієнтам які мали стенози більше 80% не виконували допоміжні методи підтвердження значущості стенозу.

*Таблиця 3.2*

Розподілення пацієнтів враховуючи ступінь стенотичного ураження клубового сегменту

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ступінь стенотичного ураження | 1 група  (n=25) | 2 група  (n=15) |
| Стенози ˂ 70% | 14 (56%) | 6 (40%) |
| 80%˂Стенози˃70% | 11 (44%) | 9 (60%) |

Отримані нами данні показують, що у 9 пацієнтів (22,5)% агіографічні результати дослідження стенотичного ураження артерій клубового сегменту (пацієнтів з тандемними стенозами і стенозами 50-70%) не дали повної інформації про ступінь значущості стенозу.Тому, використання допоміжних методів підтвердження ступеня стенотичного ураження (вимір градієнта тиску до і після стенозу і вимір FFR) у клубовому сегменті артерій нижніх кінцівок, дозволили оцінити ці стенози та змінити тактику оперативного лікування для цих пацієнтів.

В 1-й підгрупі пацієнтів зі стенозами до 70% було виявлено 3 (21,4%) з них 1 (7,14%) пацієнта з градієнтом тиску більше 10 мм.рт.ст. та 2 (14,3%) з FFR ˂ 0.8 (рис.5). У пацієнтів які візуально мали стенози 70-80% виявлено 3 (27,2%) з них 1 (9%) з градієнтом тиску менше 10 мм.рт.ст. та 2 (18%) з FFR ˃ 0.8.

В 2-й підгрупі пацієнтів зі стенозами до 70% було виявлено 1 (16,7%) пацієнта з FFR ˂ 0.8 (рис. 3.1). У пацієнтів які візуально мали стенози 70-80% виявлено 2 (22,2%) пацієнта з них 1 (11,1%) з градієнтом тиску менше 10 мм.рт.ст. та 1 (11,1%) з FFR ˃ 0.8.

Таким чином 3 (20%) пацієнтам першої групи яким спочатку планувалася гібридна операція не було виконано стентування клубових артерій, лише стегново-підколінне шунтування. Навпаки, було виявлено й підтверджено, що 3 пацієнта (20%) першої групи дійсно є кандидатами для гібридного втручання хоча й мали візуально оцінений стеноз клубового сегменту менше 70%. В другій групі виявлено 1 пацієнта (6,7%) який потребував стентування клубових артерій окрім ендоваскулярної корекції артерій відтоку та 2 (13,5%) – не потребували стентування клубових артерій хоча й мали стенози 70-80%.

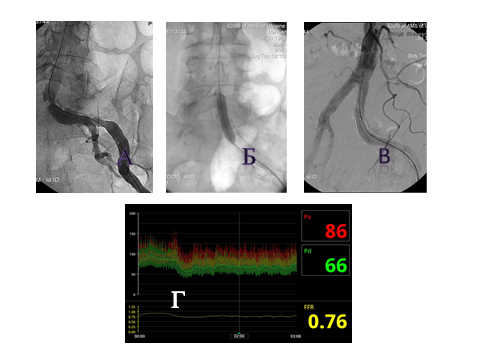


Рис. 3.1. Пацієнт К. 67 років другої підгрупи, ХКІНК, IV ст. хронічної ішемії за Фонтейном

А - ангіографія ЗКА-60% стеноз;

Б- стентування ЗКА;

В – результат після стентування;

Г - результат FFR до стентування.

Спираючись на дослідження [SW de Boer, SGH Heinen, DAF van den Heuvel,FN van de Vosse and JPPM de Vries] гемодинамічне значення стенозів (50-70%) може бути визначено виконуючи вимірювання внутрішньоартеріального тиску у спокої і під час максимальної гіперемії. В даний час найкращий доказ для визначення гемодинамічно значимого стенозу це середній тиск до та після стенозу 10 мм. рт. ст. або систолічний градієнт тиску 20 мм. рт. ст. чи використання FFR, а встановлення значущості стенозу на підставі ангіографічної оцінки зменшення діаметра артерії або зменшення її площі просвіту, не може бути підставою для визначення цього стенозу як гемодинамічно значимим [67].

Таким чином, для ефективного лікування багатоповерхневих атеросклеротичних уражень аорто-клубового та стегново-підколінного сегментів може бути застосовано вимірювання градієнту тиску або FFR у клубовому сегменті, що дозволить вибрати правильну тактику реваскуляризації кінцівки та змінити віддалені результати після реконструкції судин.

Отримані нами данні показують, що використання тільки ангіографічного дослідження при наявності стенотичного ураження артерій клубового сегменту, особливо у пацієнтів з тандемними стенозами і стенозами 50-70%, не дає повного уявлення про ступінь значущості стенозу. У цих умовах необхідно використовувати додаткові методи дослідження фізіології кровообігу в цьому сегменті, що дозволить адекватно оцінити значущість стенозу і прискорити одужання пацієнта, а також змінить віддалені результати лікування після реконструктивних операцій. Надалі необхідно продовжити вивчення даного питання. Отримані результати допоможуть поліпшити можливості прогнозування і лікування пацієнтів з багатоповерховім ураження артерій нижніх кінцівок та критично ішемією.

**3.2. Роль ендотеліальної дисфункції у перебігу критичної ішемії нижніх кінцівок**

Не дивлячись на стрімкий розвиток судинної хірургії у всьому світі й на теперішній час залишається біля 20% пацієнтів які відносяться до «неоперабельних», що пов’язано з дистальними та багатоповерхневими формами ураженнями судин через неадекватну оцінку дистального судинного русла. На теперішній час основним патогенетичним ланцюгом у формування та розвитку ХІНК розглядається ендотеліальна дисфункція. Безпосередній вплив на її розвиток чинить VEGF, який експресується в ендотеліальних клітинах, є основним регулятором утворення мікросудин. Також, він може вивільнятись з тромбоцитів чи лейкоцитів, особливо в момент їх активацї, а також продукується в різноманітних органах, відображуючи процес ангіогенезу при гіпоксії чи запаленні. Атеросклероз судин, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та ряд інших хронічних захворювань супроводжуються підвищення вмісту VEGF у крові та клітинах. Тож беручи до уваги важливість цієї сигнальної молекули, що підтримує адекватний кровообіг, потребує подальшого дослідження у хворих на розглянуту патологію.

Для виявлення динаміки змін рівня VEGF ми розподілили усіх хворих (n=33) на групи в залежності від ступеня ішемії та методу оперативного втручання. Контрольну групу склали 10 умовно – здорових осіб (Табл. 3.3).

*Таблиця 3.3*

Вміст VEGF у сироватці крові хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок

(Ме [25%; 75%])

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Період визначення VEGF | Гібрідні операції  n=14 | | Ендоваскулярні втручання  n=11 | | Відкриті оперативне втручання  n=8 | | Група контролю  n=10 |
| III ст. | IV ст. | III ст. | IV ст. | III ст. | IV ст. |
| n=3 | n=11 | n=3 | n=8 | n=3 | n=5 |
| Вихідні дані VEGF, мгк/мл | 416  [413;419]\*р<0,05 | 349  [345;351]  \* р<0,05 | 356  [352;360]\* р<0,05 | 321  [318;324]  \*;р<0,05 | 352  [351;354]\* р<0,05 | 319  [316;322]\*р<0,05 | 44  [38;49] |
| Рівень VEGF, мгк/мл через 6 міс. | 329 [321;332]\* ;\*р<0,05 | 254 [250;256]  \*;\*\*р<0,05 | 311 [307;314 ]  \* р<0,05 | 239 [236;242]\*;\*\*  р<0,05 | 317 [315;320]  \* р<0,05 | 242 [241;244]  \*; \*\* р<0,05 |
| Рівень VEGF мгк/мл  Через 12 міс. | 392  [391;394]  \* р<0,05 | 294  [293;296]  \*;\*\* р<0,05 | 339  [339;339]  \* р<0,05 | 270  [268;270]  \* р<0,05 | 339  [339; 339]  \* р<0,05 | 266  [265;267]  \* р<0,05 |  |

Примітка: \* - рівень значущості по відношенню до контролю; \*\* - рівень значущості по відношенню до вихідного рівня

При зіставлені отриманих показників у всіх хворих з ХКІНК з групою контролю було виявлено статистично достовірне зниження (р<0,05) рівню васкулоендотеліального фактору росту.

При зіставленні рівнів VEGF у групі хворих з проведеними гібрідними операціями було виявлено достовірно значуще (р<0,05) зниження його рівня через 6 місяців у хворих з IV ст. ішемії на 37,4% та III ст. на 20,9% Подібні зміни були відмічені й при аналізі показника VEGF у хворих оперованих виключно ендоваскулярним та відкритим типом втручання. Через 6 місяців при IV ст. рівень маркеру знижувався на 34,3% та на 31,8% відповідно. Та достовірне значуще зниження рівню VEGF через 12 міс. виявлено лише в групі хворих з IV ст. ішемії оперованих гібрідним способом, показник на 15,7% при IV ст. ішемії відповідно до вихідного рівня. У групах з III ст. ішемії, оперованих ендоваскулярним та відкритим методами, достовірної динаміки змін VEGF у сироватці крові не відзначалось.

Аналізуючи отримані дані, ми дійшли висновку, що рівень VEGF у плазмі крові залежить від ступеню ішемії на вихідних рівнях, але відмічвається дещо нижчий рівень при IV ст. Найбільш значуща позитивна динаміка відзначилась в групі пацієнтів з проведеними гібрідними операціями. Рівень маркеру знижувався на 37,4% на 6 міс. та на 15.7% на 12 міс. при ішемії IV ст.

Таким чином, підвищення рівню VEGF можна розглядати, як компенсаторну та захисну реакцію організму на ішемію та гіпоксію в наслідок атеросклеротичного ураження, розглядаючи його як системне запалення. Вважаючи, що VEGF здатен впливати на стан ліпідного обміну знижуючи токсичність ліпопротеїдів низької щільності по відношенню до ендотелію. Та за рахунок комбінації посиленого ангіогенезу та прямої стимуляції функції нейронів VEGF підвищує ріст виживання нейронів та їх попередників. Тобто ефекти VEGF спрямовуються на нормалізацію гемодинаміки нижніх кінцівок, здійснюючи вазодилятуючий ефект та протизапальну дію. Тож підвищення VEGF може розглядатись як маркер ендотеліальної дисфункції, а динаміка його зміни, в вигляді проміжного (результати отримані у шестимісячний строк після операцій) зниження в залежності від ступеню ішемії та методу проведеного лікування показали, що VEGF може розглядатись контрольним маркером результативності лікування, за рахунок зниження ступеня ішемії та «виживання» судин та корекції дисфункції ендотелію у цієї групи хворих.

Ендотелій відіграє ключову роль у регуляції судинного тонусу та кровотоку, у процесах коагуляції, тромбозу, фібрінолізу, інуггих та запальних реакціях, неоангіогенезу. З огляду на розглянуту патології нами вирішене дослідити рівень ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором. До того ж доведено, що підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності посилює реакцію судин на констрикторні фактори.

Зміни рівню ЕТ-1 в динаміці наведено у таблиці 3.4 в залежності від ступеня ішемії нижніх кінцівок та проведенного оперативного втручання.

*Таблиця 3.4*

Вміст ЕТ-1 у сироватці крові хворих критичну ішемію нижніх кінцівок

(Ме [25%; 75%])

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Період визначення ЕТ-1 | Гібрідні операції  n=14 | | Ендоваскулярні втручання  n=11 | | Відкриті оперативне втручання  n=8 | | Група контролю  n=10 |
| III ст. | IV ст. | III ст. | IV ст. | III ст. | IV ст. |
| n=4 | n=10 | n=3 | n=8 | n=3 | n=5 |
| Вихідні дані  ЕТ-1, пг/мл | 7,8  [7,7;7,8]  \* р<0,05 | 9,4  [9,2;9,4]  \* р<0,05 | 8,1 [8,1;8,1 ]  \* р<0,05 | 8,9 [8,7;8,9]\* р<0,05 | 8,2 [8,2;8,2]  \* р<0,05 | 9,2 [9,1;9,2]  \* р<0,05 | 3,95  [3,7;4,2] |
| Рівень ЕТ-1, пг/мл  через 6 міс. | 6,5  [6,4;6,6]  \*; \*\* р<0,05 | 7,9  [7,6;8,3]  \*;\*\* р<0,05 | 7,5  [7,4;7,6]  \*;\*\* р<0,05 | 7,7  [7,5;7,7]  \*; \*\*  р<0,05 | 7,2  [7,0;7,4]  \*;\*\* р<0,05 | 8,4  [8,2;8,6]  \*; \*\*  р<0,05 |
| Рівень ЕТ-1, пг/мл  Через 12 міс. | 6,1  [5,9;6,3]  \*; \*\* р<0,05 | 6,5  [6,2;6,7]  \*;\*\* р<0,05 | 7,0  [7,0;7,4]  \*;\*\*  р<0,05 | 6,9  [7,4;7,8]  \*; \*\*  р<0,05 | 6,6  [6,2;6,6]  \*;\*\* р<0,05 | 8,1  [7,9;8,3]  \*; \*\*  р<0,05 |

Примітка: \* - рівень значущості по відношенню до контролю; \*\* - рівень значущості по відношенню до вихідного рівня

При дослідженні рівня ЕТ-1 в сироватці хворих, встановлено, що його рівень у хворих на ХКІНК незалежно від степені ішемії був достовірно (р<0,05) вищим ніж у групі відносно-здорових осіб. Причому найвищій рівень при вихідному контролі було відмічене у пацієнтів, яких було проведено гібрідні операції (р<0,05).

Рівень сироваткового ЕТ-1 був достовірно нижчий на період контролю у 6 міс. та у 12 міс. у всіх групах незалежно від тактики лікування та ступеню ішемії (р<0,05). Однак найбільш позитивна динаміка відмічалась у хворих після проведення гібрідних операцій: на 6 місяців меншенні рівню ЕТ-1 було на 16,7% та 16% при ішемії III ст. та при ішемії IV ст. на 21,8% та 30,8%.. та на 12 міс. Відповідно. У той час як при ендоваскулярних операціях та відкритих операціях на період 6 міс. процент зниження ЕТ-1від вихідного рівня складав 8% та 13,9% при ішемії III ст. та при IV ст. 15,6% та 9,52% відповідно.

Таким чином, статистичний аналіз свідчить про достовірні відмінності в динаміці змін рівня ЕТ-1 у сироватці різних груп хворих при динамічному спостереженні після різних підходів до оперативного втручання. Можна зробити висновок, що підвищений рівень ЕТ-1 у сироватці хворих можна розглядати як маркер ендотеліальної дисфункції, що характеризує процес активності деструкції. Визначення ЕТ-1 на нашу думку може мати прогностичне та діагностичне значення при розвитку ішемії та некрозу.

При проведенні кореляційного аналізу біло встановлено міцний негативний кореляційний зв'язок між рівнем VEGF та ступенем ішемічного ураження (r=-0,32; р<0,05) та між ЕТ-1 та ступенем ішемічного ураження (r=-0,30; р<0,05).

Одержані результати свідчать, що для адекватної оцінки ступеня порушення кровообігу нижніх кінцівок має використовуватись метод вимірювання фракційного резерву кровотоку. Інтеграція FFR у процес прийняття рішення щодо вибору методу оперативного втручання у пацієнтів з ХКІНК пов’язана з полішенням післяопераційних наслідків. Стратегія ведення пацієнтів, що заснована на FFR, відмінна від передбачуваної ангіографії, надає можливість індивідуального підходу до кожного окремого випадку з вибором правильної оперативної тактики. Та поряд з інструментальними методами діагностики, на нашу думку, доцільно контролювати стан показників ендотеліальної дисфункції, що висвітлять стан не лише компенсаторних можливостей організму, за рахунок оцінки неоангіогенезу та судинної проникності в умовах гіпоксії, але й можливість моніторінгу відстрочених наслідків лікування.

Зміст розділу відображено в наступних публікаціях:

1. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Сучасні методи діагностики стенотичного ураження клубового сегменту. Український журнал медицини біології та спорту. 2018;7(16) том 3:107-112.

**РОЗДІЛ 4**

**ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ З БАГАТОПОВЕРХНЕВИМ УРАЖЕННЯМ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**4.1. Гібридні втручання при багатоповерхневих ураженнях артерій аорто-клубового та стегново-підколінного сегментів**

Нами було проліковано 37 хворих основної групи з багатоповерхневим ураженням артерій аорто-здухвинного та стегново-підколінного сегментів та ХКІНК (анатомічна локалізація атеросклеротичного процесу наведена у таблиці 4.1).

22 (59,4%) хворих мали IV ступінь ішемії за Fontaine и III ступінь 15 (40,6%) хворих. Всім пацієнтам була виконана реваскуляризація двох артеріальних сегментів, 13 (35%) - виконані безпосередньо гібридні операції ( імплантовані стенти у здухвинні артерії та виконано стегново-підколінне шунтування (СПШ) з/або ендартеректомия (ЕАЕ) з ЗСА за одну операцію) та 24 (65%) - двоетапні гібридні втручання ( перший етап імплантовані стенти в артерії здухвинного сегменту після чого через 1-2 доби виконували відкриту операцію СПШ з ЕАЕ або ізольовану ЕАЕ з ЗСА).

Після стентування клубовому артерій 35 (94,5%), 2 (5,5%) – виконана балонна ангіопластика у клубовому сегменті далі нижче пахової складки у 5 (13,5%) пацієнтів виконана лише ЕАЕ ЗСА; у 27 (72,9%) - СПШ; 5 (14,2%) –стегново-гомілкове шунтування (СГШ);

21 (56,7%) – пацієнтів мали ураження тип D стегново-підколінного сегменту за класификацією TASC II.

Фактори ризику та супутня патологія: 20 (54%) пацієнтів мали цукровий діабет (ЦД), з них 5 (13,5%) ЦД 1тип. Артеріальну гіпертензію мали 27 (72,9%). Куріння - 25 (67,5%). Креатинін крові до операції – 116 ± 20 мкмоль/л, концентрація фібриногена – 4,33±1,37 г/л.

*Таблиця 4.1*

Анатомічна локалізація атеросклеротичного процесу у пацієнтів основної групи та групи зіставлення з ендоваскулярним методом втручання

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локалізація | Гібридні операції (n=37) | Ендоваскулярні операції(n=38) |
| З Загальна здухвинна артерія | 1. (37,8%) | 8 (21%) |
| Загальна здухвинна артерія та зовнішня здухвинна артерія (тандемні стенозі) | 8 (21,6%) | 4 (10%) |
| Зовнішня здухвинна артерія | 29 (78,3%) | 26 (68%) |
| З Загальна стегнова артерія | 17 (45,9%) | 0 (0%) |
| Поверхнева стегнова артерія | 34 (91,8%) | 38 (100%) |
| Глибока стегнова артерія | 6 (16,2%) | 5 (13%) |
| Підколінна артерія | 30 (81%) | 18 (48%) |
| Артерії гомілки | 8 (21,6%) | 10 (26,3%) |

При зіставленні основної групи та групи порівняння було виявлено, що у 2 рази частіше виконувались гібридні втручання при локалізації атеросклеротичного процесу при тандемних стенозах (загальна здухвинна артерія та зовнішня здухвинна артерія), у 1,6 разів у підколінній артерії. Та при локалізації стенотичного процесу у загальній стегновій артерії застосовувався лише гібридний метод, що обумовлено поганими результатами використання ендоваскулярних методів реваскуляризації при цій локалізації. Вибір хірургічного підходу у цій ситуації засновується на аналізі ангіографічної оцінки протяжності атеросклеротичного ураження. Розподіл ураження за класифікацією TASC II наведено у таблиці 4.2.

*Таблиця 4.2*

Розподіл хворих основної групи та групи порівняння оперованим ендоваскуляно за типом ураження

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локалізація та тип ураження | Гібридні операції  (n=37) | Ендоваскулярні операції (n=38) |
| Аорто-клубовий сегмент  тип А  тип В  тип С  тип Д | 20  13  4  - | 25  12  1  - |
| Стегново-підколінний сегмент  тип А  тип В  тип С  тип Д | -  3  13  21 | 22  9  6  1 |

Рішення про об’єм оперативного втручання приймалось на основі розподілу ураження за класифікацією TASC II. На рівні аорто-клубового сегменту не було виявлено статистично достовірної різниці щодо типи ураження артерій. Гібридні операції було обрано у 91,8% пацієнтів основної групи, для корекції стегново-підколінної локалізації, які мали ураження типу С та типу D, що обумовлено довжиною атеросклеротичного процесу та прогностично кращими віддаленими результатами прохідності реконструйованого сегменту при використанні шунтування. В той час, у пацієнтів групи порівняння частіше зустрічались тип А та тип В (81,5%) при ураженні стегново-підколінного сегменту при яких ендоваскулярні втручання були достатнім об’ємом з гарними довгостроковими віддаленими результатами лікування.

Технічний успіх гібридних реконструкцій був досягнутий у 35 пацієнтів (94,5%), у 2 (5,5%) пацієнтів в післяопераційному періоді розвинувся тромбоз шунта. Була виконана тромбектомія з реконструкцією дистального анастомозу з нормальною функцією шунта в післяопераційному періоді. Періопераційна летальність – 0%. У найближчий післяопераційний період позитивний результат з регресуванням ішемії був досягнутий у 37 (100%) хворих. Дистанція безболісної ходи за час нагляду значно збільшилася у всіх хворих з 35,6±6,2 в до операційному періоді до 320±22,1 м при ході по рівній місцевості без підйому.

**4.2. Хірургічне лікування багатоповерхневих уражень артерій нижче пахової складки**

Нами було проліковано 43 хворих основної групи з багатоповерхневим ураженням артерій стегново-підколінного та гомілково-стопного сегментів та ХКІНК. За анатомічною локалізацією домінувала атеросклеротична окклюзія поверхневої стегнової артерії та передньої великогомілкової артерії (таблиця 4.3).

*Таблиця 4.3*

Анатомічна локалізація атеросклеротичного процесу у пацієнтів основної групи та групи порівняння з шунтуючими операціями

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локалізація атеросклеротичного процесу | Гібридні операції  (n=43) | Стегново-гомілкове дистальне шунтування (n=32) |
| Загальна стегнова артерія | 16 (37,2%) | 14 (43,7%) |
| Поверхнева стегнова артерія | 38 (88,3%) | 30 (93,7%) |
| Підколінна артерія | 15 (34,8%) | 26 (81,25%) |
| Усі артерії гомілки | 43 (100%) | 32 (100%) |

27 (62,8%) хворих мали IV ступінь ішемії за Fontaine и III ступінь 16 (37,2%) хворих.

За класифікацією TASC II ураження артерій стегново-підколінного сегментів, в основній групі розподілялися наступним чином: тип В −11 (25,5%), тип С −20( 46,5%), тип D – 12 (27,9%). У групі порівняння: тип В – 3 (9,3%), тип С −7 (21,8%), тип D – 22 (68,7%). (рис.4.1).

Рис. 4.1. Розподіл ураження стегново-підколінного сегментів за класифікацією TASC II.

Ураження артерій нижче коліна за TASC II (табл. 4.2) у пацієнтів основної групи: тип А та тип В спостерігався у 26 пацієнтів (60,5%) та тип С – 17 (39,5%), а у групі порівняння було виявлено такий розподіл: тип В та тис С склав 15 (46,8%) та тип D – 17 (53,2%).

Рис. 4.2. Розподіл ураження артерій гомілки за класифікацією TASC II.

Всім пацієнтам була виконана реваскуляризація двох артеріальних сегментів, 32 (74,4%) - було виконано гібридні операції (балонна ангіопластика (БА) артерій відтоку та стегново-підколінне шунтування). Операцію виконували наступним чином, спочатку робили хірургічний доступ до підколінної артерії, далі встановлювали інтродьюсер розмиром 5F, через який виконували ендоваскулярний етап операції. Після балонної ангіопластики артерій відтоку забирали інтродьюсер та виконували СПШ. Синтетичний протез використовували у 3 (9,3%) пацієнтів, комбіновані шунти 2 (6,25%), та у 27 (84,3%) аутовенозне шунтування.

11 (25,6%) – було виконано гібридні операції ( ендартеректомія з ЗСА та балонна ангіопластика/стентування артерій відтоку). Операцію починали з ЕАЕ з ЗСА з вшиванням ауто венозної заплати а артеріотомний отвір, після чого встановлювали в ПСА інтродюсер переважно 6F, віконували ендоваскулярний етап, закінчували операцію ушиванням пункційного отвору після інтродюсера та хірургічного доступу до ЗСА.

Технічний успіх гібридних реконструкцій був досягнутий у 38 пацієнтів (89,4%), у 5 (11,6%) пацієнтів в післяопераційному періоді розвинувся тромбоз шунта. У 1 пацієнта (2,3%) була виконана ампутація вище колінного суглоба. Періопераційна смертність – 0%. У найближчий післяопераційний період позитивний результат з регресом ішемії був досягнутий у 42 (97,6%) хворих. Дистанція безболісної ходи за час нагляду значно збільшилася у всіх хворих з 28±5,72 м в до операційному періоді до 253±17,3 м.

Для порівняння результатів оперативних втручань (зіставлення основної групи та групи порівняння) нами було проведено оцінку результатів реваскулярізації за наступними параметрами: прохідність реконструйованої зони, збереження прооперованої кінцівки та рецидив виникнення КІНК.

Проаналізовано частоту та характер виникнення післяопераційних ускладнень. Результати наведені у таблиці 4.4.

*Таблиця 4.4*

Види та частота періопераційних ускладненнь у прооперованих пацієнтів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Післяопераційні ускладнення | Основна група (n=80) | Група порівняння (n=70) |
| Тромбоз оперованого сегмента | 7 (8,75%) | 15 (21,4%) |
| Нагноєння п/о ран | 1 (1,25%) | 4 (5,7%) |
| Гематома | 0 | 3 (4,3%) |
| Загоєння вторинним натягом | 2 (2,5%) | 4 (5,7%) |
| Кровотеча | 2 (2,5%) | 5 (7,1%) |

Менше число ускладнень зустрічалось у основній групі – 12 (15%), тоді як у групі зіставлення це число сягало 31 (44,2%). Варто відмітити, що таке ускладнення, як тромбоз оперованого шунта виникало у групі порівняння у 2,4 разів частіше за рахунок використання дуже довгих шунтів та дисталізації таргетних артерій, що на пряму було пов’язано з невеликою зоною реваскуляризації та уповільнення кровотоку по шунту, а загоєння вторинним натягом виявлялось лише у групі пацієнтів з шунтуванням. Достовірної різниці між іншими ранніми ускладненнями у групах виявлено не було.

Також важливим критерієм ефективності виконаного оперативного втручання є відсутність ампутації прооперованої кінцівки та відновлення симптомів КІНК. При аналізі післяопераційних результатів основної групи було виявлено, що прохідність зони реконструкції була спроможна у 73 пацієнтів, що склало 91,25%. Тромбоз зони реконструкції в розглянутій групі був у 7 (8,75%) прооперованих, проте була виконана лише 1 велика ампутація, що складає 1,25%. Отримані результати є достовірно ліпшими по відношенню до групи порівняння, де прохідність зони реконструкції була у 55 (78,5%) пацієнтів (у групі прооперованих ендоваскулярним методом – 32 пацієнтів з 38 та методом шунтування – у 23 з 32 пацієнтів). Тромбоз оперованого сегменту мав місце у 15 прооперованих з групи порівняння, що склало 21,4% від 70 (100%) пацієнтів (у групі прооперованих ендоваскулярним методом – 6 пацієнтів з 38 та методом шунтування – у 9 з 32 пацієнтів), що 2 рази більше, ніж в основній групі. Та виконання великих ампутацій було значно частіше у групі порівняння – 3 з 32 пацієнтів у группі з відкритими операціями та 4 з 28 у групі з проведеними ендоваскулярнимим методом, що загалом становить 7 пацієнтів (10% від 70 (100%)). Порівняння наведено у рисунку 4.3.

Рис. 4.3. Найближчі результати лікування пацієнтів з ХКІНК

Аналіз найближчих результатів реконструктивних операцій у двох досліджуваних групах показав, що клінічний успіх було досягнуто в обох групах, хоча відмічалась тенденція до збільшення цього показника в групі пацієнтів прооперованих гібридним методом. Можна відмітити, що відносно цього показника, у пацієнтів групи порівняння, що були прооперовані ендоваскулярним методом, значно більшою протяжністю тромбогенної поверхні судини, що реконструююється, тож більш значному риску тромбозів, ніж це припускають гібридні операції. У хворих основної групи значно рідше виконувались ампутації. Але питання взаємозв’язку у цього ускладнення з типом проведеного оперативного втручання потребує подальших досліджень. Тож можна сказати, що вибір метода гібридного оперативного втручання при лікування багатоповерхневого ураження артерій нижніх кінцівок при ХКІНК може бути методом вибору через поєднання в собі таких переваг операцій, як можливість визначення оптимальної зони анастомозу, можливість ендоваскулярно реконструювати всі артерії відтоку з урахуванням ангіосомної теорії реваскуляризації та мінімізації механічної травми ішемізованих тканин кінцівки.

**4.3. Особливості хірургічного лікування пацієнтів з багаторівневим ураженням артерій нижче пахової складки з виразково-некротичними змінами**

З пролікованих нами 150 пацієнтів обох груп, нами було проаналізовано стан трофічних порушень у 51 особи, що мали IV стадію ішемії та ураження стегново-підколінного сегменту та артерій голені. В основній групі було 27 пацієнтів (52,9%) та 24 (47,1%) у групі порівняння, що складалась з оперованих методом шунтування.

Наявність у пацієнтів IV ступеня ішемії нижніх кінцівок є найбільш тяжкими у лікування. По теперішній час результати лікування цієї когорти осіб залишаються незадовільними, тож актуальним є питання визначення оптимальної методики реваскуляризації окремо для пацієнтів з виразково-некротичними ураженнями.

Ураження артерій голені було розподіллено згідно класифікації TASC II наступним чином: в основній групі домінуючим був тип С 17 (62,9%) осіб, тип А та тип В – 10 пацієнтів (37%). В той час, як у група порівняння у більшості була представлена типом атеросклеротичного ураження D – 17 осіб (70,8%) та у 7 пацієнтів (29,1%) був тип В й тип С.

У таблиці 4.5 наведено частоту виразково-некротичних ускладнень ішемії нижніх кінцівок в залежності від локалізації.

*Таблиця 4.5*

Частота виникнення трофічних змін нижніх кінцівок по локалізації

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локалізація | Основна група (n=27) | Група порівняння (n=24) |
| I та II палець | 9 (33,3%) | 6 (25%) |
| III – V палець | 11 (40,7%) | 13 (54,1%) |
| П’яточна ділянка | 7 (25,9%) | 5 (20,8%) |

Частота виявлення локалізацій виразково-некротичних дефектів у групах, що порівнюються ніяких відмінностей не показав. Локалізації трофічних змін пояснюється випадковим розподілом, адже хворі розподілялись в залежності від оперативного втручання, що їм було показано.

Нами було проаналізовано стан трофічних уражень нижніх кінцівок у 6-місячний та 12-місячний терміни після проведення лікування. Розподіл хворих з трофічними ураженнями стопи за проведеною таргетною реваскуляризацією надано у таблиці 4.6.

*Таблиця 4.6.*

Розподіл хворих за таргетною реваскулярізацією

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Види реваскуляризації | Основна група (n=27) | Група порівняння (n=24) |
| Реваскуляризація таргетна | 24 (88,8%) | 13 (54,1%) |
| Реваскуляризація не таргетна | 2 (11,2%) | 11 (45,8%) |

Беручи до уваги важкість атеросклеротичного ураження артерій та й наявність КІНК, відновлення кровообігу в нетаргетну зону з розрахунком на розвиток колатералей в уражену частинуне завжди є ефективним для загоєння ранового дефекту стопи. Також, в основній групі 60% пацієнтів було проведена відновлення кровообігу по двом артеріям, що є технічно складною маніпуляцією при відкритих операціях.

В обох групах була відмічена позитивна динаміка загоєння некротично-виразкових ран. У групі пацієнтів, що були проліковані гібридним методом репарація трофічного дефекту відбулась у 70,3% та у групі порівняння – 12 пацієнтів, що складає 50%. При наступному огляді пацієнтів у 12-місячний термін було виявлено, що 5 пацієнтів (18,5%) основної групи та у 7 пацієнтів (29%) загоєння виразков-некротичного дефекту не відбулось, що свідчить про декомпенсацію процесу загоєння рани. У зв’язку з чим, ці 12 пацієнтів в подальшому мали ампутації різного рівня.

Різницю у кількості загоєння ранових дефектів на перевагу групи гібридних операцій, на нашу думку можна пояснити можливістю відновити кровообігу у всіх артеріях гомілки. Крім того, одним з важливих моментів є розвинуний адаптивний та компенсаторний потенціал підколінного артеріального сегменту, що в свою чергу забезпечує адекватний кровообіг за рахунок неоангіогенезу та розвитку колатерального русла після оклюзії реконструнструйованих сегментів гомілки.

*Клінічний приклад*

Пацієнт В. 68 років, поступив зі скаргами на наявність некрозу на 2,3 пальцях лівої стопи, біль у спокої. З анамнезу відомо що 3 місяці до був оперований в інщій клініці, виконано аутовенозне стегново-підколінне шунтування. Але місяць по тому стан погіршився, з’явився некроз 2-го пальця лівої стопи. Пацієнту виконано ангіографічне дослідження судин лівої нижньої кінцівки (рис. 4.3).

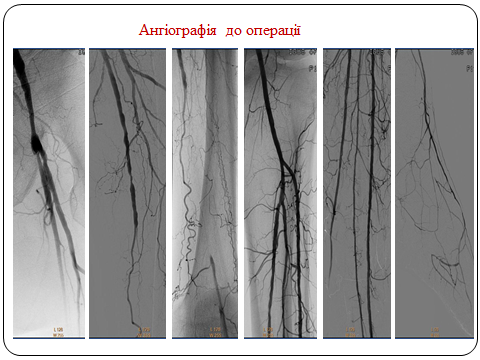


Рис.4.3. Ангіографія лівої нижньої кінцівки

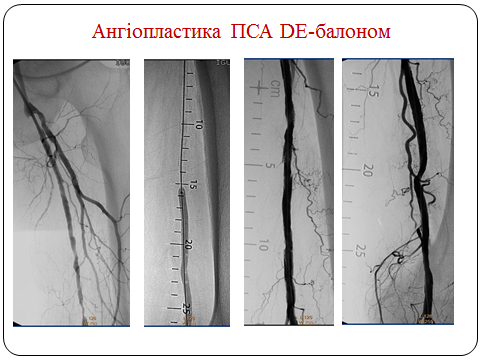


Рис.4.4. Балонна ангіопластика оклюзії ПСА балоном

****

Рис.4.5.Хірургічний доступ до ЗСА зліва, установлен інтродюсер та ендартеректомія з ЗСА, та пластикою артеріотомної рани аутовенозною заплатою

Пацієнту на 4-й день після госпіталізації було виконано: хірургічний доступ до ЗСА зліва, встановлен інтродюсер антеградно (рис.4.5) . Виконана балонна ангіопластика оклюзії ПСА елютуючим балоном розміром 6/200 мм (рис.4.4), отриман гарний ангіогрфічний результат. Після чого виконана ендартеректомія з ЗСА, та пластикою артеріотомної рани аутовенозною заплатою (рис.4.5). П/о рана загоїлася первинним загоєнням, на 8 добу зняті шви. Пацієнт виписан з одужанням, повний регрес ішемії, некрози на пальцях не потребували хірургічного втручання і загоїлися через 3 тижня.

Вважаючи все вище обговорене, можно дійти висновку, що гібридні операції надають можливість одночасно забезпечити магістральний кровоток, відновити шляхи відтоку по артеріям гомілки, що надає можливість покращити трофіку тканей тим самим у більшій кількості випадків прискорити загоєння трофічних порушень. Гібридна методика повинна бути розглянута для пацієнтів з високим хірургічним ризикомдля ефективного лікування багатоповерхневих атеросклеротичних уражень, що підтверджується технічним успіхом у 91,25%, збереженням кінцівки у 98,75% та загоєння виразково-некротичних дефектів у 70,3% у 6-місячний період.

Зміст розділу відображено в наступних публікаціях:

1. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Гібридне лікування багатоповерхневих уражень артерій нижче пахової складки. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90):115-118
2. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Гібридні втручання при багатоповерхневих ураженнях артерій аорто-здухвинного та стегново-підколінного сегментів. Клінічна хірургія.2018; 4:64-66
3. Питык А.И., Прасол В.А., Иванова Ю.В. и др. Критическая ишемия нижних конечностей. Современные методы диагностики и лечения: морография. под ред. В. В. Бойко. Харьков: Планета-Принт, 2018. – 184 с.

**РОЗДІЛ 5**

**ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВО-НЕКРОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

У рамках дисертаційної роботи розроблений лікувальний комплекс, заснований на багатоспрямованому лікуванні хворих у поєднанні з мультидисциплінарним принципом організації допомоги.

Реалізація мультидисциплінарного принципу лікування ішемічного ураження нижніх кінцівок потребувала залучення для участі у лікувальному процесі лікарів таких спеціальностей: судинного хірурга, фахівця рентгенендоваскулярного відділення, хірурга гнійного відділення, ендокринолога, анестезіолога-реаніматолога, терапевта, невропатолога.

Проведені дослідження дозволили виявити чинники, що визначали стратегію і тактику комплексного лікування ускладнень ішемії:

* наявність ЦД і можливість розвитку гострих метаболічних порушень;
* характер супутніх захворювань;
* об'єм і характер запального вогнища;
* ступінь ішемії ураженої кінцівки;

Нами розроблений диференційований підхід до лікування усладнень ішемного ураження нижніх кінцівок, у рамках якого виділені консервативні і хірургічні заходи.

Лікування розпочинали з єндоваскулярних методів корекції артеріального кровотоку з метою усунення ішемії, реваскулярізацію доповнювали застосуванням консервативних методів залежно від тяжкості запального процесу.

Консервативні методи лікування були складовою частиною комплексного лікувального підходу.

**5.1. Консервативне лікування ускладнень хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок**

Наявність запального вогнища, супутній цукровий діабет, а також майбутнє оперативне лікування були абсолютними показаннями для контролю, та за необхідністю, корекції рівня глікемії інсуліном. Контроль глікемії здійснювали перед початком операції і кожної наступної години, а також після оперативного втручання. Впродовж раннього післяопераційного періоду ми утримували рівень глюкози крові в межах 7,5-8,5 ммоль/л.

Антибактеріальна терапія (АБТ) - один з важливих компонентів консервативного лікування ускладнень ішемії.

Полімікробний характер запальних вогнищ за участю неклострідіальних облігатно-анаеробних, факультативно-анаеробних і аеробних мікроорганізмів, а також висока мікробна контамінація, така, що значно перевищує 105 в 1 г тканини, вимагали проведення антимікробної терапії з моменту госпіталізації хворого в стаціонар.

Метою проведення АБТ була боротьба з інфекцією, що призводить до ускладненого перебігу ранового процесуз апобігання генералізації і рецидиву інфекційного процесу та перешкода колонізації рани непатогенними мікроорганізмами, які можуть включатися в інфекційний процес.

В якості препаратів вибору для емпіричної АБТ застосовувалися бета-лактамні препарати у поєднанні з кліндаміцином або метронідазолом, в найбільш важких ситуаціях у пацієнтів з ознаками системного запалення в якості стартової АБТ застосовували комбінацію карбапенемів з оксазолідіноном (10 спостереженнь (16,1%)) або тайгециклін в монотерапії (6 спостережень (9,5%)). Препарати вказаних груп відрізняються низькою токсичністю, тривалим збереженням високих концентрацій в крові і тканинах гнійного вогнища та добре переносяться хворими.

Дослідження виділених з гнійних вогнищ збудників показало, що до антимікробних препаратів, що емпірично призначаються, була чутлива більшість анаеробних мікроорганізмів (табл. 5.1). Слід зазначити, що емпірично призначена АБТ тривала до отримання результатів чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів із зони запалення.

Як свідчать наведені в таблиці 5.1 дані, карбопенеми, сульбактам, тайгециклін і лінезолід були антимікробними препаратами з найбільш широким спектром дії, що дозволяло застосовувати їх навіть в найважчих випадках в якості монотерапії.

Після отримання результатів мікробіологічних аналізів, за потреби, проводили корекцію АБТ з урахуванням виділеної мікрофлори і її чутливості до антибактеріальних препаратів. Зміна режиму АБТ знадобилася у 4 (6,4%) хворих. Найчастіше (у 13 (79,5%) випадків) при комбінованій антимікробній терапії використовувався кліндаміцин у поєднанні з фторхінолонами. Враховуючи високу чутливість облігатно-анаеробних мікроорганізмів до клиндамицину, його застосування при проведенні комбінованої терапії є найбільш виправданим.

В якості препаратів другого ряду використовували захищені сульбактамом цефалоспорини III і IV поколінь, до яких були чутливі мікроорганізми, виділені з гнійного вогнища, у випадках ідентифікації облігатно-анаеробних мікроорганізмів.

У випадках рецидиву інфекційного процесу (за даними лабораторних досліджень і/або клінічних даних) або відсутності позитивного перебігу ранового процесу проводили повторні курси антибактеріальної терапії (у 2 (12,6%) пацієнтів). Відновлення АБТ також було доцільне у випадках погіршення загального стану пацієнта з можливим формуванням віддалених гнійних вогнищ (пневмонія, пієлонефрит, тощо). Адекватно проведене комплексне лікування з використанням місцевих лікарських засобів дозволяло скоротити терміни застосування антибіотиків, тим самим, забезпечуючи можливість проведення антибактеріальної терапії курсами з перервами між ними. Рання і необгрунтована відміна АБТ може призводити до рецидиву інфекційного процесу на стопі або розвитку інших інфекційних ускладнень.

*Таблиця 5.1*

Чутливість до антимікробних препаратів основних мікроорганізмів, виділених з виразково-некротичних вогнищ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Лікарський засіб | Зона гальмування росту, мм | | | | | |
| St. aureus  (n=20) | St. epidermidis  (n=8) | Enterococcus  (n=4) | Ps. аeruginosa (n=5) | E. coli (n=19) | Klebsiella spp. (n=6) |
| Ампіцилін | 18,2±2,3 | 16,7±2,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Левоміцетін | 22,6±3,2 | 10,8±2,3 | 0 | 0 | 11,7±3,5 | 0 |
| Лінкоміцин | 0 | 16,4±3,3 | 10,6±2,1 | 0 | 0 | 0 |
| Кліндаміцин | 20,1±3,8 | 8,2±1,4 | 0 | 0 | 18,3±3,4 | 12,4±1,5 |
| Гентаміцин | 16,6±3,3 | 10,3±2,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Амікацин | 22,4±5,4 | 20,1±3,8 | 0 | 8,2±1,4 | 16,4±2,8 | 0 |
| Ципрофлоксацин | 12,7±2,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Лінезолід | 16,6±3,3 | 20,8±3,8 | 22,9±3,2 | 0 | 0 | 0 |
| Офлоксацин | 0 | 12,4±1,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Цефотаксим | 10,8±2,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Цефоперазон | 18,3±3,4 | 16,4±2,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Сульбактомакс | 0 | 6,8±2,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Поліміксин | 0 | 16,4±1,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Меронем | 26,7±4,1 | 20,8±3,8 | 0 | 22,9±3,2 | 19,4±2,7 | 0 |
| Тайгециклін | 25,4±4,4 | 21,8±4,1 | 13,4±2,7 | 0 | 16,8±5,3 | 8,6±2,1 |

**5.2. Хірургічне лікування ускладнень хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок**

Стратегія і тактика комплексного хірургічного лікування пацієнтів з великими дефектами тканин, ускладненими гнійною інфекцією, базувалися на основних принципах активного хірургічного лікування гнійних ран. Включало комплекс заходів, що спрямовані на максимальне скорочення термінів перебігу фаз ранового процесу з метою наближення його до неускладненного. Локальні хірургічні втручання при запальних процесах на стопі на теперішній час мають самостійне значення і спрямовані на збереження опорної функції нижньої кінцівки.

В комплексному хірургічному лікуванні пластичні операції на стопі мають суттєве значення, оскільки від повноцінного загоєння дефекту м'яких тканин залежить опороспроможнісь та інші функції нижньої кінцівки. В роботі наведені розроблені нами підходи до виконання тих чи інших операцій на стопі.

Хірургічна тактика лікування будувалася відповідно до тяжкості ХКІНК, рівня ураження судин, об'ємом і характером запального процесу стопи. Некрози і осередки гнійного ураження вимагали хірургічної обробки в ранні терміни після госпіталізації. Метою обробки було: видалення некрозів, створення умов для трансформації залишкових «вологих» некрозів в «сухі», а також запобігання подальшому поширенню інфекції в проксимальному напрямку.

Показаннями до екстрених оперативних втручань на стопі і гомілці ми вважали: вологу гангрену стопи і гомілки; анаеробну флегмону стопи і гомілки у поєднанні з наростаючою поліорганною недостатністю.

Показаннями до термінових оперативних втручань були:

- флегмона (абсцес) стопи;

- гнійно-некротичні рани, що не мають адекватного дренування у поєднанні з ознаками прогресування інфекційного процесу;

- абсцеси, що знову утворюються, і погано дреновані гнійні набряки;

-септичні метастатичні вогнища.

Показаннями до планових операцій були:

- хронічний остеомієліт;

- вторинні некрози в рані або в трофічній виразці (етапні некректомії);

- акральні некрози після усунення ХКІНК;

- ранові дефекти шкірних покривів, м'яких тканин стопи.

Хірургічний етап , по можливості, проводився після обстеження пацієнта, відновлення кровопостачання стопи і гомілки, адекватного консервативного лікування з розвантаженням ураженої кінцівки. Серед найбільш важких варіантів гнійно-некротичних уражень стопи у хворих обох досліджуваних груп нами було виділено: флегмону тилу стопи, абсцес або флегмону підошовного глибокого простору стопи, флегмону області п'яти.

Флегмони тилу стопи були діагностовані у 4 (6,4 %) пацієнтів. У хірургічній обробці адекватного результату дозволяло досягти виконання додаткового паралельного розрізу по протилежному краю стопи (контраппертура) у випадках розташування гнійно-некротичного осередка над двома, трьома і т.д. плеснофаланговими суглобами і плесновими кістками.

При глибоких флегмонах підошви (3 спостереження (4,8%)) гнійно-некротичні вогнища розташовувалися в проекції медіального, серединного або латерального м'язових лож, по глибині - епіапоневротично або субапоневротично.

У 5 випадках (8,2%), коли гнійно-некротичний процес на 2-4 пальцях (чи нагноєння в області трофічної виразки (потертості) підошовної поверхні стопи біля основи відповідних пальців) призводили до формування флегмони серединного м'язового простору стопи, оперативне втручання включало або екзартикуляцію пальців, або висічення трофічної виразки з продовженням розрізу на підошовну поверхню за Делормом.

Флегмони області п'яти є ускладненням нагноєння потертостей або трофічних виразок цієї області. Хірургічна обробка гнійно-некротичного вогнища в проекції горба п'яти здійснювалася у пацієнтів 2 (3,22%) шляхом виконання напівкруглого розрізу по краю області п'яти з формуванням відповідного клаптя.

За наявності сухих некрозів і трофічних виразок провідним в лікуванні була хірургічна корекція ХКІНК з відсроченим видаленням некрозів. Після усунення критичної ішемії (судинна реконструкція) хірургічне лікування на стопі виконували тільки за умов нормалізації показників мікроциркуляції. Варіантом хірургічної обробки є виконання малих ампутацій, до яких відносять ампутації пальців і резекції частини стопи (трансметатарзальні або резекції на рівні суглоба Шопара). Ці операції проводилися клаптевим способом.

Особливості хірургічної обробки запального осередка. З 62 пацієнтів обох досліджуваних груп одноетапне хірургічне лікування, що включає тільки хірургічну обробку, виконано у 17 (27,5%) хворих, а багатоетапне лікування – у 45 (72,5%).

Частота варіантів хірургічної обробки, що були виконані в усіх досліджуваних хворих, наведена в таблиці 5.2.

*Таблиця 5.2*

Варіанти хірургічної обробки у пацієнтів з ускладненням ішеміїї

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип операції | Кількість хворих (п=62) | |
| Абс. | (%) |
| Хірургічна обробка в межах м'яких тканин стопи | 18 | 29,6 |
| Хірургічна обробка з екзартікуляцією пальців і/або с резекцией плюсневих кісток | 22 | 35,7 |
| Хірургічна обробка з резекцією п 'яти | 5 | 8,4 |
| Трансметатарзальна резекція | 17 | 26,2 |

У 42 (76,3%) хворих групи порівняння виконували етапні хірургічні обробки ран і некректомії.

У більшості хворих 41 (92,1%) основної групи перший етап втручання на стопі ми виконували під час первинного втручання (після закінчення реконструктивного судинного хірургічного втручання).

У хворих основної групи з метою покращення результатів лікування ран і виразок стопи і гомілки ми використовували наступні методи лікування та їх комбінації: фототерапію (ФТ), етапне закриття дефектів тканин синтетичним покриттям полікапролактон (PCL) з аплікацією фібрінового згустка плазми, збагаченої тромбоцитарним фактором росту (ТФР) без фібріну, вакуумну терапію ран апаратом Acti VAC, аутодермопластику за Тіршем, вільну аутодермопластику розщепленим шкіряним клаптем.

Нами розроблена та використана наступна схема лікування. На етапі підготовки до фотодинамічної терапії (ФДТ) при наявності вираженого набряку проведилось 3-5 сеансів ФТ з синім світлом (λ 470-440 нм, тривалість сеансу - 5-10 хвилин). При відсутності перифокального набряку підготовка до ФДТ проводилася шляхом проведення 3-5 сеансів ФТ із зеленим світлом (λ 550-520 нм., тривалість сеансу - 3-5 хвилин). Використана енергія склала в середньому 30-40 Дж/см2. Щільність потужності світла була в межах 0,1-1,0 Вт/см2, а час дії на рану варіюється залежно від площі ран.

В період підготовки ран до ФДТ паралельно проводилася реваскуляризация кінцівок. Розроблена нами технологія лікування ран і виразок у хворих основної групи полягає в наступному.

При необхідності виконували хірургічну обробку ран з видаленням некрозів і ліквідації глибоких затікань з подальшою обробкою їх розчином антисептиків. Після стабілізації показників регіональної гемодинаміки та формування чіткої зони демаркації при акральних некрозах виконувалися некректомію або ампутацію некротизованих пальців з резекцією головок плюсневих кісток або ампутації дистальних відділів стоп. Відкриті ранові поверхні були закриті синтетичним покриттям PCL (з моделюванням контурів конгруэнтно краям рани і фіксацією шовним матеріалом при необхідності) з аплікацією фібринового згустку і плазми збагаченої ТГР без фібрину. В двох спостереженнях проведені крайові резекції кісток з заміною дефектів кістними імплантами відповідних розмірів.

Після цього переходили на ФТ (опромінення світлом (λ 660-630 нм) щоденно, тривалість сеансів - 10-15 хв, частота сеансів залежала від площі ран) до появи умов для виконання пластичного закриття дефектів або заживлення шляхом контракту рани.

В подальшому щоденно виконували перев'язки з обробкою антисептиків. Якщо ознак нагноєння під покриттям не було, перев'язки виконувалися протягом 14-32 суток з етапним зрізуванням краю синтетичного покриття з настанням ранньої контракції та крайової епітелізації. При відсутності тенденції до загоєння ран через 1 місяць покриття знімали і планували аутодермопластику по Тіршу або розщепленим перфорованим шкірним клаптем. При явних ознаках нагноєння під покриттям (2 спостереження) його знімали, проводили срнацію протягом 3-5 днів, а потім повторювали процедуру закриття синтетичного покриття або монтажу системи для вакуумного лікування ран.

  У випадках маніфестації ознак інфекції в ранах після реваскуляризації та формування флегмон проводили розкриття флегмон з монтажем вакуумної системи на 7-14 діб до очищення рани, після чого застосовувався розроблений комплекс лікування (5 хворих).

При локалізації рани на підошовній поверхні стопи (у 4 спостереженнях), що затрудняло аутодермопластику, застосовувалася розроблена методика закриття синтетичним покриттям (тривалість лікування - 1-2 місяці).

  Методики ФДТ здійснювалися наступним чином. Після обробки 3% розчином перекису водню на рану накладали марлеву серветку, просочену димегіном (динатриевая соль 2,7,12,18-тетраметил-3,8-ди (1-метоксиэтил) -13,17-ди (2-оксикарбонилэтил) порфирина), яка знаходилася в рані протягом 20 хв. Після видалення салфетки з димегіном рану опромінювали фіолетовим або синім світлом (λ 405 або 470 нм) при використанні Димегіна (рис.5.1-5.3).



Рис.5.1. Пациентка І. 67 років основної групи. ХКІНК. Вигляд рани при надходженні до клініки.



Рис.5.2. Пацієнтка І. 67 років. ХКІНК. Опромінення рани фіолетовим світлом.



Рис.5.3. Пацієнтка І. 67 років. ХКІНК. Вигляд рани після 1-го сеансу ФДТ.

Після проведення курсу ФДТ переходили на ФТ (опромінення ран червоним світлом (λ 660-630 нм) щодня, тривалість сеансів - 10-15 хв., кратність - 10-12 в залежності від площі ран) до пластичного закриття ранових дефектів.

Закриття ранових дефектів виконували синтетичним покриттям PCL c аплікацією фибринового згустку і плазми, збагаченої тромбоцитарним фактором росту без фібрину за розробленою нами методикою була виконана у 20 пацієнтів основної групи.

Розроблена нами методика полягала в наступному. У пацієнта здійснювався забір 20 мл крові без консерванту і центрифугували її для отримання фракції, збагаченої тромбоцитарним фактором росту.

Після туалету рани 3% розчином перекису водню і кюретажу рани ранова поверхня вкривалася покриттям, на яке наносили фібриновий згусток. Через добу під час наступної перев'язки залишки фибринового згустку видаляли, а покриття зрошували плазмою, збагаченою аутотромбоцитарним фактором росту (рис.5.4, 5.5).



Рис.5.4. Пацієнтка І. 67 років. ХКІНК. Нанесення на покриття фибринового згустку



Рис.5.5. Пацієнтка І. 67 років. ХКІНК. Рана на 5-ті сутки після видалення фібринового згустка.

Серед пацієнтів, яким виконано закриття ран стопи з використанням полімерного покриття у дев’яти настала спонтанна епітелізація ран під ним в терміни до 35 діб. У 6 пацієнтів після зняття покриття та хірургічної обробки рани до контактної кровоточивості виконували аутодермопластики: 4 пацієнтам пластику розщепленим перфорованим клаптем і 2 - по Тіршу. У всіх хворих після пластики розщепленим перфорованим шкірним клаптем через 1 місяць визначалася повна епітелізація рани. В 1 випадку після пластики по Тіршу досягнута часткова (більше 50%) епітелізація рани, що потребувало виконання повторної шкірної пластики.

У 2 пацієнтів досліджуваної групи, які лікувалися з використанням вакуумної системи з приводу флегмон або інфікованих ран вдалося досягти очищення ран через 7-14 діб лікування. В подальшому застосовували розроблену тактику лікування. Терміни загоєння ран у них склали 4-6 тижнів.

Показанниями до використання вакуумної терапії вважали:

1. Тривалу ішемію з некробіозом тканин рани;

2. Інфіковані або гнійні рани.

Після проведення вакуумної терапії в усіх випадках вдалося досягти повної ерадикації анаеробної мікрофлори, а мікробна забрудненість на 1 г тканини знизилася з 7,31±0,20 до 4,19±0,42 Lg. В той же час, сукупне значення грамнегативної мікрофлори, що виділялася, після лікування знижувалося з 91,3% до 33%

*Клінічне спостереження.*Пацієнт Р., 61 рік переведений в клініку ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева АМН України» з Центру лікування стопи діабетика (м.Харків), де йому виконана ампутація I пальця з головкою плюсневої кістки. Діагноз: ЦД 2 типу важкого ступеня, субкомпенсований, синдром діабетичної стопи, велика гнійно-некротична рана лівої стопи, остеомієліт I плеснової кістки; Р 1 ст., Е 18,9 см3, D 3 ст., I 3 ст., S 2 ст. (відповідно до класифікації PEDIS). При надходженні стан хворого розцінювався як важкий, були ознаки синдрому системної запальної відповіді (SIRS), рівень глюкози протягом доби коливався від 15,8 до 27,6 ммоль/л). За даними рентгенологічного дослідження - кальциноз артерій стопи, крайова деструкція I плеснової кістки; за даними допплерівського дослідження артерій нижніх кінцівок і ангіографії - атеросклеротична оклюзія ПКА, за даними лазерної допплерівської флуометрії відзначалося значне погіршення мікроциркуляції в зоні рани (РКК був знижений до 168% (норма - 242,7%). За даним мікробіологічного дослідження ідентифікований: S. аureus (9,84 КФЕ/мл), резистентний до всіх досліджуваних антибіотиків, крім ванкоміцину і лінезоліду (рис.5.6).

На тлі проведення інтенсивної інфузійно-детоксикаційної, антибактеріальної (лінезолідін 500мг - 3 рази на добу в/в, інсулінотерапії відповідно до показників глікемічного профілю) розпочато ФДТ. Зона некрозу оброблялася фотосенсибілізатором Дімегін (експозиція 20 хв), після чого рана опромінювалася синім світлом (довжина хвилі 440 нм) за допомогою матриць Коробова «Барва-флекс» протягом 20 хвилин. Після 2-х сеансів ФДТ виконана некректомія (рис.5.7). Після проведеного курсу обсяг дефекту зменшився до 11,1 см3, спостерігалося значне поліпшення характеристик рани: з'явилися острівці грануляцій та ознаки крайової епітелізації, значно зменшився перифокальний набряк, відзначено поліпшення мікроциркуляції в області рани (РКК наближався до нормальних значень). Мікробіологічне дослідження свідчило про деконтамінацію рани. Поряд з цим стан пацієнта стабілізовано: загальний стан розцінювався як середньої тяжкості, зникли ознаки SIRS, добові коливання глюкози - 12,3 - 10,8 ммоль/л. Хворий переведений з ПІТ в хірургічне відділення. У плановому порядку виконана балонна ангіопластика лівої ПКА. На тлі проведеної консервативної терапії продовжено місцеве лікування, яке включало опромінення рани червоним світлом (660 нм з експозицією 20 хвилин і подальшою обробкою рани). На 7-у добу лікування обсяг рани зменшився на 72,1% і склав 5,28 см3, рана виконана грануляціями, виражена крайова епітелізація. Виконана закриття дефекту за розробленою методикою (рис.5.8). Подальше місцеве лікування полягало в опроміненні рани червоним світлом щодня (тривалість сеансу 20 хв., кратність - 10). Відзначено епітелізація рани. Хворий виписаний в задовільному стані для спостереження у ендокринолога. Через 7 неділь спостерігалося повне загоєння рани (рис.5.9).



Рис. 5.6. Пацієнтка Р. 61 рік, основна група. Рана після опромінення зеленым світлом.

|  |  |
| --- | --- |
| Рис. 5.7. Рана після проведения 2-х сеансів ФДТ. | Рис. 5.8. Рана вкрита покриттям PCL с фракцією, збогаченою тромбоцитарним фактором росту |
| Рис. 5.9. Стопа через 7 тижнів після лікування | |

Метою закриття кісткових дефектів імплантатами було запобігання розвитку остеомієліту і стимуляція остеогенезу. Показаннями до використання синтетичного покриття з аплікацією фибринового згустку і плазми, збагаченою ТФР без фібрину в лікуванні ран при синдромі ішемічної діабетичної стопи вважали:

1. Дефект тканин стопи, який неможливо закрити за допомогою аутодермопластики (дно рани представлено кісткової або жировою тканиною, наявність в дні її сухожиль);

2. Дефект тканин стопи, що вимагає для закриття власними тканинами резекції кісток, істотно погіршує опорну функцію стопи.

Метою лікування ран стопи з використанням вакуумної терапії вважали очищені рани і стимуляцію зростання грануляційної тканини в рані для подальшого закриття синтетичним покриттям або виконання аутодермопластики.

  Показаннями до використання фототерапії вважали:

1. Тривалу ішемію з некробіозом тканин рани;

2. Інфіковані або гнійні рани.

Метою виконання аутодермопластики вважали залишкове закриття рани стопи після попереднього етапного лікування. Показаннями до виконання аутодермопластики вважали:

1. Наявність рани стопи, дном якої була здорова грануляційна тканина;

2. Відсутність тенденції до спонтанного загоєння.

  Застосування ФТ і ФДТ за розробленою нами методикою сприяло швидкому 2 [Ме 2; 3] доби очищенню ран від гнійно-некротичних мас при зіставленні з традиційним лікуванням де тривалість цього етапу лікування становить від 6 [МЕ 4;10] діб. Появу перших грануляцій відзначено на 4-5 добу, а крайової епітелізації - на 6-7 добу лікування. При традиційному лікуванні ці показники досягаються відповідно на 7 та 10-11 добу. Некротичні маси вже після першого сеансу ФДТ активно відторгалися, гнійних виділень з рани практично не було. У процесі лікування в жодному спостереженні не було потрібно виконання етапных некректомій. Терміни лікування становили 5-7 діб в залежності від стану ран. У досліджуваній групі пацієнтів вдалося уникнути ампутацій кінцівок.

На тлі проведеного подальшого лікування із застосуванням червоного світла лікування до 2-3-ї доби зменшувався перифокальний набряк, до 5-7-ї доби істотно поліпшувалася якість грануляцій та ступінь епітелізації ран. Площа поверхні ран до початку лікування становила в середньому 39,1 ± 10,42 см2 до 5-7 діб – 36,4 ± 4,42 і до 10-12 діб лікування – 6,39 ± 2,02 см2 (p <0 ,01). На тлі проведеного лікування відзначалися позитивні зміни з боку мікробного пейзажу ран. При надходженні виділяли в основному Гр + мікроорганізми із середньою колонізацією ран 7,42x109 КФО. Найбільш часто ідентифікували стафілококи (у 4 пацієнтів) із середньою колонізацією (8,46 ± 0,82) x109 КФО. На другому місці (у 3 пацієнтів) були мікрококи (7,24 ± 0,84) x109 КФО), (у 2 пацієнтів) (7,58 ± 0,87) x109 КФО). На 3-5-у добу відзначалося зниження рівня мікробної контамінації ран, але це зниження не носило статистичної достовірності. На 6-7 добу терапії рівень інфікованості ран знижувався нижче критичних величин (<105), на 9-10 добу дослідження не висівали стафілококи і стрептококи, а з 11-тої доби - мікрококи.

На тлі проведення ФТ и ФДТ у хворих основної групи відбувалось достовірне зростання ТсРО2 з 21,88±1,09 мм.рт.ст. до 28,71±2,50 (р<0,05), ці зміни супроводжувалися поліпшенням деяких показників коагуляції крови. Так, про нормалізацію фібринолітичної активності крови свідчило відновлення часу фібринолізу (з 380,00±12,96 хв., до 296,25 ± 34,69 хв. (р<0,05)). Разом з цим, відзначалось зниження рівня фібріногену з 6,48±1,64 г л до 3,80±0,45 г/ л (р <0,001), що свідчило про нормалізацію властивостей коагуляції крови и зниження ризику тромбоутворення.

Показники імунорезистентность організму пацієнтів на тлі проведення ФТ і ФДТ. У таблиці 5.3 представлені дані фагоцитарної активності нейтрофілів на тлі проведення ФТ.

*Таблица 5.3*

Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів на фоні ФТ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ФІ, % | ФЧ | ІзФ | СП, % | СТ, % | ІС |
| Референтні значення | 70-90 | 3,60 | 1,10 | 10,00 | 40-80 | 5-10 |
| Контроль | 83,45 | 3,62 | 0,95 | 39,50 | 64,38 | 1,96 |
| Зелене світло | 82,50 | 3,57 | 0,96 | 43,71 | 67,86 | 1,73 |
| Червоне світло | 82,03 | 3,72 | 0,98 | 38,62 | 67,78 | 2,08 |
| Синє світло | 83,6 | 3,44 | 1,08 | 32,2 | 59,8 | 1,9 |

Динаміка змін ФІ у всіх досліджуваних хворих на тлі світового впливу за допомогою різного хвильового спектру представлено на рис.5.10.

Як свідчать представлені дані, на тлі проведення ФТ відбувається зниження ФІ в порівнянні з референтними величинами (група порівняння), найбільш виражені ці зміни зниження на тлі впливу червоним і синім світлом. Зміни киснезалежного фагоцитозу відповідали аналогічної динаміці при кисненезалежному ендоцитозі нейтрофілів.

Група Червоне Зелене Синє

порівняння

Рис. 5.10. Зміна ФІ у пацієнтів з ранами після світового впливу (група порівняння n=15, основная группа - n=26)

На тлі проведення ФТ підвищення фагоцитарного числа (ФЧ) відбувається більш виражено в порівнянні з групою порівняння (рис.5.11).

Рис.5.11. Зміни фагоцитарного числа у пацієнтів с гнійно-септичними ранами після світового опромінення (группа сравнения n=15, основная группа - n=20)

На рис. 5.12 представлені дані, що стосуються змін індексу завершеності фагоцитозу (ІЗФ) на тлі проведення ФТ з різними довжинами хвиль. Як свідчать наведені дані, ФТ сприяє підвищенню ІЗФ в порівнянні з групою порівняння, є особливо актуальним це підвищення на тлі опромінення ран зеленим світлом.

Рис.5.12. Зміна індексу завершеності фагоцитозу у пацієнтів с гнійно-септичними ранами после світового опромінення (группа сравнения n=15, основная группа - n=20)

Таким чином, перетравлююча здатність нейтрофілів після проведення ФТ синім світлом нормалізувалася, що проявлялося зниженням ФЧ і зростанням ІЗФ.

Тож, комплексне застосування розробленої технології лікування без антибіотиків викликало загоєння ран в стислі терміни.

Пластичні і відновні операції у хворих обох груп виконувалися в один або декілька етапів. При одноетапному лікуванні до ранніх відновних операцій ми відносили одномоментні операції за наявності можливості висічення відокремлених уражених тканин з подальшим виконанням пластики або накладання швів (7 пацієнті (11,8%)).

У хворих обох груп нами виконувалися методи пластичного закриття ран: етапне закриття дефектів тканин штучним полімерним покриттям, пластику переміщеним повношаровим клаптем, аутодермопластика за Тіршем, або вільну аутодермопластику розщепленим клаптем.

Показання до виконання пластики переміщенім повношаровим клаптем вважали локалізацію ран в області підошовної поверхні, яка травмується при ходьбі.

Метою виконання аутодермопластики розщепленим перфорованій клаптем вважали закриття рани стопи після попередніх етапів лікування. Умовами виконання вважали: наявність рани стопи, дном якої є грануляційна тканина; відсутність тенденції до спонтанного загоєння.

При багатоетапному лікуванні перший етап включає хірургічну обробка (первинна и повторні) з метою підготовки рани до пластики. Другим етапом виконувалася відновна операція у 13 (42,5%). У частини хворих 2 (5,9%) пластичне закриття здійснювалося у декілька етапів.

Терміни виконання пластичних операцій у хворого на етапах дослідження у більшості випадків 13 (42,7%) не перевищували 20 діб, це було обумовлено необхідністю попереднього лікування критичної ішемії.

Обов'язковим компонентом лікування в усіх хворих з виразково-некротичним ураженням стопи є розвантаження ураженої кінцівки, яка досягалася застосуванням милиць, спеціального ортопедичного взуття, ортопедичних устілок, крісла-каталки.

Оцінка отриманих даних здійснювалася шляхом розділення отриманих результатів по трьох групах: добрий, задовільний, незадовільний.

Добрий результат: рана гоїться первинним, вторинним натягненням або після пластичної операції зі збереженням опорної функції стопи.

Задовільний результат: неповне загоєння рани, є залишкова рана, але з перспективою загоєння і відновлення опорної функції стопи.

Незадовільний результат: зберігається рана без ознак загоєння, без перспективи відновлення опорної функції стопи, висока ампутація кінцівки, летальний результат.

Добрі результати лікування були досягнуті у 37 (67,9%) хворих порівняльної і 43 (88%) основної групи, із задовільним результатом виписані 14 хворих (25,1%) порівняльної і 6 (12%) основної групи : у 2 (3,9%) хворих групи порівняння після пластики були залишкові рани, які до моменту виписки самостійно гоїлися. У 1 (2,1%) хворого групи порівняння вдалося досягти лише трансформації «вологих» некрозів в «сухі».

Середні терміни лікування хворих основної групи складали (58,12±2,77 діб), у хворих групи порівняння коливалися від 31 доби до 6 місяців.

Таким чином, комплексне хірургічне лікування хворих з ускладненнями хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок знижує частоту летальності, кількість високих ампутацій, а також сприяє збільшенню числа хворих, у яких досягається ліквідація гнійно-некротичного вогнища з подальшим пластичним закриттям ранового дефекту в найбільш короткі терміни лікування.

Зміст розділу відображено в наступних публікаціях:

1. Іванова Ю.В., Прасол В.О., Клімова О.М., Кірієнко Д.О. Фототерапія в комплексі лікування при пластичному закритті ран у хворих з ішемічною та нейроішемічною формами стоипи діабетика. Фотобіологія та фотомедицина. 2018; 1(15):11-18.
2. Бойко В.В., Іванова Ю.В., Клімова Е.М., Коробов А.М., Кірієнко Д.О Лікування ран у хворих з критичною ішемією на фоні цукрового діабету. Харківська хірургічна школа. 2018;1(88):41-48.
3. Іванова Ю.В., Пуляєва І.С,, Кірієнко Д.О. Комплексне лікування довго не заживаючих ран у пацієнтів з цукровим діабетом. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90);36-41.
4. Иванова Ю.В.., Климова Е.М., Прасол В.А. и др. Пластическое закрытие ран у больных с ишемической формой синдрома стопы диабетика. Медичні перспективи. 2018; том XXIII №4 ч.1; 71-75. Гоні С.-К.Т., Кірієнко Д.О. Применение фотодинамической терапии при местных лучевых повреждениях в эксперименте. У:Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017; Харків:ХНМУ;2017. с169-170.
5. Иванова Ю.В., Климова Е.М., Прасол В.А. и др. Пластическое закрытие ран у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы.У: XLIX International Scientific and Practical Conference «Application of Lasers in Medicine and Biology and 2nd Gamaleia’s Readings», 3-7 жовтня 2018;Угорщина;2018, с113-114.

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Судинні захворювання набувають все більшого розповсюдження, а саме хронічна критична ішемія нижніх кінцівок. Залишається актуальним питання своєчасної діагностики та правильного вибору тактики хірургічного лікування, що сприятиме збільшенню тривалості життя та поліпшення його якості конкретних осіб і поліпшенню показників громадського здоров'я (зниження інвалідності, показників смертності, важких ускладнень та наслідків хвороби).

Згідно з наявними даними [67], визначення фракційного резерву кровотоку при проведенні реваскуляризації нижніх кінцівок є безпечним і ефективним методом, однак інтерпретація його результатів надає деякі труднощі, так як в кожному випадку є гемодинамічні особливості. Та недостатність доказової бази зумовлює потребу в подальших дослідженнях. В нашому дослідженні прийняло участь 40 пацієнтів з обох досліджувальних груп: 20 пацієнтам виконано визначення фракційного резерву кровотоку та 20 - вимірювання градієнту тиску. До 1 підгрупи увійшло 25 (62,5%) хворих які були кандидатами на виконання гібридних операцій або шунтування та до 2 аідгрупи - 15 (37,8%) – хворі яким планувалося ендоваскулярне втручання на артеріях аорто-клубового сегменту та артеріях нижче пахової складки. Усі мали атеросклеротичне ураженням аорто-клубового сегменту та артерій нижче пахової складки. 26 (65%) хворих мали IV ступінь ішемії за Fontaine та 14 (35%) III ступінь. За агіографічними результатами дослідження у 22,5% (пацієнтів з тандемними стенозами і стенозами 50-70%) не було отримано повної інформації про ступінь значущості стенозу, тож використання додаткових методів дослідження виявило: в 1-й підгрупі пацієнтів зі стенозами до 70% було виявлено 3 (21,4%), з них 1 (7,14%) з градієнтом тиску більше 10 мм.рт.ст. та 2 (14,3%) з FFR ˂ 0.8. Пацієнтів з візуально оціненими стенозами у 70-80% виявлено 3 (27,2%) – 1 (9%) з градієнтом тиску менше 10 мм.рт.ст. та 2 (18%) з FFR ˃ 0.8. У 2-й підгрупі пацієнтів зі стенозами до 70% було виявлено 1 (16,7%) пацієнта з FFR ˂ 0.8. У пацієнтів які візуально мали стенози 70-80% - 2 (22,2%) пацієнта – 1 (11,1%) з градієнтом тиску менше 10 мм.рт.ст. та 1 (11,1%) з FFR ˃ 0.8. Тож 3 пацієнтам основної групи були виконані лише стегново-підколінні шунтування хоча спочатку планувалося гібридне втручання. Навпаки, було виявлено й підтверджено, що 3 пацієнта (20%) першої групи дійсно є кандидатами для гібридного втручання хоча й мали візуально оцінений стеноз клубового сегменту менше 70% У групі порівняння виявлено одного (6,7%) хворого, який потребував стентування клубових артерій окрім ендоваскулярної корекції артерій відтоку, та 2 (13,5%) – не потребували стентування клубових артерій, хоча й мали стенози 70-80%.

Використання додаткових методів дослідження для визначення ступеня стенозу та зміни архітектоніки судин дає можливість вірно оцінити значущість стенозу та обрати вірну оперативну тактику, що сприятливо позначиться на стані пацієнта, поліпшить результати лікування після реконструктивних операцій [67].

Не менш важливим залишається питання пошуку патогенетичних ланок у формування атеросклеротичних уражень судин нижніх кінцівок та можливості лабораторної діагностики та моніторингу стан пацієнтів у різний часовий проміжок часу хвороби. На теперішній час активно розглядаються зміни ендотеліальних показників в умовах гіпоксії та системних запальних реакцій зумовлених наявністю хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок [150].

Відомо, що важлива роль відведена VEGF у підтримці стабільності ендотелію. Також первинна роль в активації ангіогенезу, вуконанню прозапальної дії та вазодилятуючого ефекту. Згідно наукових даних встановлено, що основними шляхами ініціації VEGF ангіогенезу є стимулювання проліферації клітин ендотелію, збільшення проникності судин, генерування продукції NO, розширення кровоносних судин. Та також з огляду на розглянуту патології нами вирішене дослідити рівень ендотеліну-1, що є найбільш значущим регулятором функціонального стану ендотелію, а також активатором зростання і диференціювання тканин. До того ж доведено, що підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності посилює реакцію судин на констрикторні фактори.

Було встановлено, що рівень VEGF залежить від способу лікування хворих на ХКІНК і від ступеню ішемії та може бути об’єктивним показником ендотеліальної дисфункції при виконанні як прямої реваскуляризації кінцівок, так і гібридних операцій: рівень VEGF у плазмі крові у хворих з ІІІ та IV ступенем ішемії, в середньому, знижувався на 20,9% та 37,4% відповідно чере 6 місяців по відношенню до вихідного рівня та на 18,7% лише у пацієнтів з IV ст. ішемії – через 12 місяців. При порівнянні методів операційних втручань було встановлено що рівень VEGF був вищий в основній групі на 18,3 % через 6 місяців, та на 10,7% – через 12 місяців. Також при проведенні гібридної реваскуляризації відзначалось достовірне (р˂0,05) зниження рівню ЕТ-1 у строки 6 міс. та 12 міс. на 16,7% та 21,8% при ішемії III ст. та при ішемії IV ст. на 16% та 30,8% відповідно. Досліджені показники ендотеліальної дисфункції та динаміка їх змін в залежності від ступеню ішемії та методу проведеного лікування показали, що рівні VEGF та ЕТ-1 залежать від техніки лікування хворих на ХКІНК та можуть бути об’єктивними показниками результативності лікування та корекції ендотеліальної дисфункції у цієї групи хворих. Тож VEGF може розглядатись контрольним маркером результативності лікування, за рахунок зниження ступеня ішемії та «виживання» судин та корекції дисфункції ендотелію у цієї групи хворих та підвищений рівень ЕТ-1 у сироватці хворих , як маркер дисфункції ендотелію, що характеризує процес активності деструкції. Визначення ЕТ-1,на нашу думку, може мати прогностичне та діагностичне значення при розвитку ішемії та некрозу.

Хворі, яким проводилась реваскулярізація гібридним методом були розподілені в залежності від локалізації стенотичного процесу. В першу підгрупу включили 37 хворих з багатоповерховим ураженням артерій аорто-здухвинного та стегново-підколінного сегментів, які супроводжувалися явищами ХКІНК. З них 22 (59,4%) пацієнтів мали IV ступінь ішемії, а 15 (40,6%) – III ступінь. Всім пацієнтам була виконана реваскуляризація двох артеріальних сегментів, 13 (35%) – проведені гібридні операції (імплантовані стенти у клубові артерії та виконані стегново-підколінні шунтування (СПШ) з/або ендрартеректомією (ЕАЕ) з ЗСА за одну операцію та 24 (65%) – двоетапні гібридні втручання (за першим етапом імплантовані стенти в артерії клубового сегменту, після чого через 1-2 доби виконували другий етап – відкриту операцію СПШ з ЕАЕ або ізольовану ЕАЕ із ЗСА). Найчастішим атеросклеротичним ураженням артерій була оклюзія поверхневої стегнової артерії (ПСА), яка спостерігалася у 91,8%, та стенози НКА 78,3%.

Друга підгрупа складалась з 43 пролікованих хворих з багатоповерхневим ураженням артерій стегново-підколінного та гомілково-стопного сегментів з ХКІНК, з яких 27 (62,8%) хворих мали IV ступінь ішемії за Фонтейном-Покровським та III ступінь 16 (37,2%) хворих.

За класифікацією TASC II ураження артерій стегново-підколінного сегментів, в основній групі розподілялися наступним чином (рис. 2) : тип В −11 (25,5%), тип С −20( 46,5%), тип D – 12 (27,9%). У групі порівняння: тип В – 3 (9,3%), тип С −7 (21,8%), тип D – 22 (68,7%) та ураження артерій нижче коліна в основної групи: тип А та тип В у 26 пацієнтів (60,5%) та тип С – 17 (39,5%), а у групі порівняння - тип В та тис С склав 15 (46,8%) та тип D – 17 (53,2%). Найбільш часто 88,3% атеросклеротичний процес у ПСА проявлявся оклюзією. У 62,8% спотерігалося ураження ПВГА.

Всім пацієнтам була виконана реваскуляризація двох артеріальних сегментів, 32 (74,4%) – було виконано гібридні операції (балонна ангіопластика (БА) артерій відтоку та стегново-підколінне шунтування). 11 (25,6%) – було виконано гібридні операції (ЕАЕ із ЗСА та балонна ангіопластика/стентування артерій відтоку).

Технічний успіх гібридних реконструкцій на стегново-підколінному та гомілково-стопному сегментах був досягнутий у 38 пацієнтів (89,4%), у 5 (11,6%) пацієнтів в післяопераційному періоді розвинувся тромбоз шунта. У 1 пацієнта (2,3%) була виконана ампутація вище колінного суглоба, що складає 3,75% в основній групі пацієнтів. Летальних наслідків не було. У найближчому після операційному періоді позитивний результат з регресом ішемії було досягнуто у 42 (97,6%) хворих, що підтверджується збільшенням дистанції безболісної ходи у всіх хворих з 28±5,72 м в до операційному періоді до 253±17,3 м. Гібридні реконструкції аорто-клубового та стегново-підколінного сегментів виявилися успішними у 94,5% пацієнтів, у 2 (5,5%) розвинувся тромбоз шунта. Збільшенням дистанція безболісної ходи з 35,6±6,2 в до операційному періоді до 320±22,1 м при ході по рівній місцевості без підйому, тоді як у групі порівняння цей показник виявився достовірно нижчим (р˂0,05) та склав 274±23,5 м. У основній групі прохідність зони реконструкції була спроможна у 91,25%, велика ампутація виконана лише у 1 пацієнта (1,25%) від 80 пацієнтів (100%) та повна репарація трофічного дефекту та загоєння ампутованої частини стопи у 6-місячний період відбулась у 70,3% хворих зі стенозом стегново-підколінного сегменту та артерій голені.

Критерієм ефективності виконаного оперативного втручання є відсутність ампутації прооперованої кінцівки та відновлення симптомів КІНК. При аналізі післяопераційних результатів основної групи було виявлено, що прохідність зони реконструкції була спроможна у 73 пацієнтів, що склало 91,25%. Тромбоз зони реконструкції в розглянутій групі був у 7 (8,75%) прооперованих, проте була виконана лише 1 велика ампутація, що складає 1,25%.

В обох групах була відмічена позитивна динаміка загоєння некротично-виразкових ран. У групі пацієнтів, що були проліковані гібридним методом репарація трофічного дефекту відбулась у 70,3% та у групі порівняння – 12 пацієнтів, що складає 50%. При наступному огляді пацієнтів у 12-місячний термін було виявлено, що 5 пацієнтів (18,5%) основної групи та у 7 пацієнтів (29%) загоєння виразков-некротичного дефекту не відбулось, що свідчить про декомпенсацію процесу загоєння рани. У зв’язку з чим, ці 12 пацієнтів в подальшому мали ампутації різного рівня.

Різницю у кількості загоєння ранових дефектів на перевагу групи гібридних операцій, на нашу думку можна пояснити можливістю відновити кровообігу у всіх артеріях гомілки. Крім того, одним з важливих моментів є розвинуний адаптивний та компенсаторний потенціал підколінного артеріального сегменту, що в свою чергу забезпечує адекватний кровообіг за рахунок неоангіогенезу та розвитку колатерального русла після оклюзії реконструнструйованих сегментів гомілки.

Розроблена та використана схема лікування гангренозних ускладнень та виразкових дефектів нижньої кінцівки внаслідок ХКІНК з застосуванням фототерапії та фотодинамічної терапії. Показаннями до використання фототерапії були тривала ішемія з некробіозом тканин рани та інфіковані або гнійні рани. Виконувалась хірургічна обробка ран з видаленням некрозів з подальшою обробкою їх розчином антисептиків. Після стабілізації показників регіональної гемодинаміки та формування чіткої зони демаркації при некрозах виконувалися некректомію або ампутацію некротизованих пальців з резекцією головок плюснових кісток або ампутації дистальних відділів стопи. Після цього переходили на ФДТ та ФТ (опромінення світлом (λ 660-630 нм) щоденно, (тривалість сеансів - 10-15 хв, частота сеансів залежала від площі ран) до появи умов для виконання пластичного закриття дефектів або загоювання шляхом контракції рани. Застосування ФДТ та ФТ у хворих з виразками та гангренами сприяло швидкому (протягом 2-3 діб) очищенню ран від гнійно-некротичних мас (при традиційному лікуванні тривалість цього етапу лікування становить від 4-5 до 7-10 діб.). Поява перших грануляцій відзначено на 4 [Ме 3;6] добу, а крайової епітелізації – 6 [Ме 5;8] добу лікування. При традиційному лікуванні ці показники досягаються відповідно на 7 та 10-11 добу. Некротичні маси вже після першого сеансу ФДТ активно відторгалися, гнійних виділень з рани практично не було. Терміни лікування становили 5-7 діб в залежності від стану ран. У досліджуваній групі пацієнтів вдалося уникнути великих ампутацій кінцівок. Площа поверхні ран до початку лікування становила в середньому 39,1 ± 10,42 см2 до 5-7 діб – 36,4 ± 4,42 і до 10-12 діб лікування – 6,39 ± 2,02 см2 (p <0 ,01).

Таким чином, комплексне хірургічне лікування хворих на критичну ішемію нижнії кінцівок з наяністю виразково-некротичних ран сприяє збільшенню числа хворих, у яких досягається ліквідація гнійно-некротичного вогнища з подальшим пластичним закриттям ранового дефекту в найбільш короткі терміни лікування, знижує частоту летальності та кількість високих ампутацій.

**ВИСНОВКИ**

1. Отримані достовірні дані свідчать, що при візуальній оцінці ступеню стенотичного ураження <70% (n=14) - у 3 (21,4%) стенози виявились більш значущими та при ступеню стенотичного ураження 70%-80% (n=11) – у 3 (27,2%) стенози виявились менш значущими, у групі де планувались гібридні операції (n=25) та у групі де планувалось ендоваскулярне втручання (n=15) при візуальній оцінці ступеню стенотичного ураження <70% (n=6) - у 1 (16,7%) стенози виявились більш значущими та при ступеню стенотичного ураження 70%-80% (n=9) – у 2 (22,2%) стенози виявились менш значущими. Тож використання FFR та вимірювання градієнту тиску дало можливість об’єктивно оцінити ступінь стенозу та своєчасно змінити тактику хірургічного втручання у 9 (22,5%) пацієнтів.
2. Встановлено, що найбільш значуща позитивна динаміка змін VEGF та ET-1 відзначилась в групі пацієнтів з проведеними гібрідними операціями та можуть бути об’єктивними показниками ендотеліальної дисфункції й розглядатись контрольним маркером результативності лікування ХКІНК: рівень VEGF у плазмі крові у хворих з ІІІ та IV ступенем ішемії, в середньому, знижувався на 20,9% та 37,4%, у строк 6 місяців по відношенню до вихідного рівня та на 18,7% у хворих з IV ст. ішемії, у строк 12 місяців. Також при проведенні гібридної реваскуляризації відзначалось достовірне (р˂0,05) зниження рівню ЕТ-1 у строки 6 міс. та 12 міс. на 16,7% та 21,8% при ішемії III ст. та при ішемії IV ст. на 16% та 30,8% відповідно.
3. Для ефективного лікування багатоповерхневих атеросклеротичних уражень при ХКІНК ефективним буде застосування гібридної реваскуляризації, що підтверджується високим технічним успіхом 91,25%, збереження кінцівки у 98,75% та кількість післяопераційних ускладнень дорівнювала 15% в основній групі проти 78,5%, 90% та 44,2% в групі порівняння відповідно. Таким чином гібридні оперативні втручання повинні бути розглянуті для пацієнтів з високим хірургічним ризиком, та як перший варіант реваскуляризації.
4. Гібридні операції при ураженні стегново-підколінного сегменту та артерій гомілки з наявністю виразково-некротичних ускладнень є найбільш ефективними, що підтверджується швидшою репарацією трофічного дефекту (у 70,3%) у 6-місячний термін проти 12 пацієнтів (50%) групи зіставлення.
5. Розроблено та введено в практику концепцію лікування виразково-некротичних ускладнень хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок з використанням фототерапії та фотодинамічної терапії, що було доведено такими достовірними даними , як очищення рани у 3 рази швидше ніж при традиційному методі та зменшення площі поверхні рани на 83,6% (р˂0,05) на 10 добу лікування, зменшення термінів лікування на 53,4% та відсутністю високих ампутацій.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для ефективного лікування багатоповерхневих атеросклеротичних уражень судин нижніх кінцівок результативним буде вибір гібридної тактики реваскуляризації, яка менша за тривалістю, кількістю ускладнень, має кращі показники прохідності зони реконструкції та менш інвалідизуюча.
2. Застосування FFR та вимірювання градієнта тиску слід застосовувати при проведені ангіографій, для уточнення ступеня стенотичного ураження артерій клубового сегменту, що дозволятиме судинним хірургам вибрати правильну оперативну тактику у кожному індивідуальному випадку.
3. Визначати рівень васкулоендотеліального фактору росту судин та ендотеліну-1 у сироватці крові, як діагностичний маркер стану судинного русла та як маркер результативності лікування критичної ішемії нижніх кінцівок.
4. Необхідно застосовувати фототерапію та фотодинамічну терапію у лікуванні виразково-некротичних ускладнень ХКІНК, що прискорює загоєння ранового дефекту, знижує кількість «високих» ампутацій та час перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Ulrich F, Sigrid N, Jill B. Guideline on peripheral arterial disease. Vasa. 2019;48:1-65.
2. Martin T, Michael SC, Frans LM, Marianne CV. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. J Am Heart Assoc. 2016;5:e002938 doi: 10.1161/JAHA.115.002938.
3. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg. 1986;4:80–94.
4. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e726–e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471
5. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012;125:1449-72.
6. Питык АИ. Ангиографическая характеристика окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей у больных с критической ишемией и выбор метода реваскуляризации. Серце і судини. 2013;4(44):55–63.
7. Покровский А.В., Яхонтов ДИ. Значение оценки путей оттока при бедренно-тибиальных рекон- струкциях. Рос мед–биол вестн имени акад. И. П. Павлова. 2013;№4:104–112.
8. Троицкий АВ, Бехтев АГ, Хабазов РИ и др. Результаты гибридных операций при этажных поражениях артерий аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов. Ангиология и сосуд. хирургия. 2013;9(1):39−43.
9. Сакевич РП, Оксак ГА, Рябушко РМ та інш. Результати ендоваскулярного лікування критичної ішемії нижніхкінцівок у хворих на цукровий діабет. Світ медицини та біології. 2017;2(60):110 -113.
10. Шумков ОА, Любарский МС, Нимаев ВВ. Целесообразность эндоваскулярной коррекции TASC D поражений у больных сахарным диабетом. Медицина и образование в Сибири. 2014;№ 4:34-39
11. Черняк ВА. Хірургічне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок. Серце і судини. 2013;№ 1:54-63.
12. Капутин МЮ, Платонов СА, Овчаренко ДВ и др. Ангиографические храктеристики поражения, влияющие на выбор тактики эндоваскулярной реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(1):47 – 51.
13. Питык АИ, Прасол ВА, Бойко ВВ и др. Ангиосомальная модель реваскуляризации нижних конечностей у больных с критической ишемией. Харківська хірургічна школа. 2014;№ 6:22 – 26.
14. Ахмад ММ, Абраменко АВ. Повторні реконструктивні операції у хворих з реоклюзією стегново-підколінного артеріального сегменту. Клінічна хірургія. 2014;№ 11.2:3 – 4.
15. Суковатых БС, Беликов ЛН, Суковатых МБ и др. Бедренно-подколенное шунтирование свободным аутовенозным трансплантатом ниже щели коленного сустава в лечении критической ишемии нижних конечностей. Новости хирургии. 2015;23(6):637 – 643.
16. Русин ВІ, Корсак ВВ, Попович ЯМ та ін. Безпосередні ускладнення ендоваскулярних втручань при хронічній ішемії тканин нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2014;№ 9:41 – 43.
17. Казаков ЮИ, Лукин ИБ, Казаков АЮ и др. Выбор метода реконструкции сосудов при критической ишемии нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015;21(2):152 – 158.
18. Криворучко ІА, Гоні СКТ, Гоні САТ, Андреєщев СА. Динаміка деяких показників дисфункції ендотелію у хворих за хронічної критичної ішемії тканин нижніх кінцівок залежно від проведеного лікування. Клінічна хірургія. 2017;4(900):35-38.
19. Криворучко ІА, Гоні СКТ. Перші дані з оцінки якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження при лікуванні з та без стимуляції ангіогенезу. Харківська хірургічна школа. 2016;3(78):94-96.
20. Gallagher KA, Meltzer AJ, Ravin RA, Graham A, Connolly P, Escobar G, et al. Gender Differences in Outcomes of Endovascular Treatment of Infrainguinal Peripheral Artery Disease. Vascular and Endovascular Surgery. 2011;45(8): 703–11.
21. Guerchet M, Aboyans V, Mbelesso P, Mouanga AM, Salazar J, Bandzouzi B, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in elder general population of two cities of Central Africa: Bangui and Brazzaville. Eur J Vasc Endovasc Surg 2012;44:164-9.
22. Forbang NI, Hughes-Austin JM, Allison MA, Criqui MH. Peripheral artery disease and non-coronary atherosclerosis in Hispanics: another paradox? Prog Cardiovasc Dis 2014;57: 237-43.
23. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott MM, Goff DC Jr, et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Vasc Surg 2007;45:319-27.
24. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. J Am Heart Assoc. 2016;5(2):1-8.
25. Kinlay S. Management of Critical Limb Ischemia. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9(2):1-23.
26. Питык АИ. Ангиографическая характеристика окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей у больных с критической ишемией и выбор метода реваскуляризации. Серце і судини. 2013;4(44):55–63.
27. Аюбова НЛ, Бондаренко ОН, Галстян ГР, и др. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек. Сахарный диабет. 2013;№4:85–94.
28. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: A metaanalysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;51(3):395–403. doi: 10.1016/j. ejvs.2015.10.022.
29. Куликова АН. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2–го типа. Міжнарод. eндокрин. журн. 2009;2(20):109–115
30. Cambou JP, Aboyans V, Constans J, Lacroix P, Dentans C, Bura A. Characteristics and outcome of patients hospitalised for lower extremity peripheral artery disease in France: The COPART registry. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010;39(5):577–85. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.02.009.
31. Лосев РЗ, Николенко ВН, Микульская ЕГ, и др. Функционально-анатомические предпосылки реваскуляризации бедренно-подколенного артериального сегмента. Вестник хирургии. 2008;1(167):18–21.
32. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, et al. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. Vasc Health Risk Manag 2018;14:63–74.
33. Старостин ИВ, Талицкий КА, Булкина ОС, Карпов Ю.А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде. Сахарный диабет. 2013;№1:19–26.
34. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2015;62:1642–1651.
35. Учкин ИГ, Зудин АМ, Багдасарян АГ, Федорович АА. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014;20(2):27–35.
36. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter I: definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;42(suppl 2):S4– S12.
37. Гавриленко АВ. Котов АЕ, Лоиков ДА. Результаты лечения критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Анналы хирургии. 2013;№6:48-51
38. Винник ЮС, Дунаевская СС, Подрезенко ЕС. Качество жизни пациентов облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей по данным опросника SF-36. Фундаментальные исследования. 2015;1(3):467 – 469.
39. Винник ЮС, Дунаевская СС, Подрезенко ЕС и др. Возможности оценки риска развития прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Фундаментальные исследования. 2015;1(8):1544 – 1547.
40. Toshio Takayama, and Jon S Matsumura, Complete Lower Extremity Revascularization via a Hybrid Procedure for Patients with Critical Limb Ischemia Vascular and Endovascular Surgery p.1-7, 2018, DOI: 10.1177/1538574418761723.
41. Диб’як ЮМ. Актуальні питання реконструктивної хірургії гомілкових артерій (oгляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2014;18(3):192 – 195.
42. Luders F, Bunzemeier H, Engelbertz C, et al. CKD and acute and long-term outcome of patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(2):216–222. doi:10.2215/CJN.05600515
43. O’Brien-Irr MS, Harris LM, Dosluoglu HH, Dryjski ML. Procedural trends in the treatment of peripheral arterial disease by insurer status in New York State. J Am Coll Surg. 2012;215(3):311–321. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.033
44. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. Eur Heart J. 2015;36(15):932–938. doi:10.1093/eurheartj/ehv006
45. Spreen M, Gremmels H, Teraa M, et al. Decreased limb survival in diabetic patients with critical limb ischemia compared with non-diabetic patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016;39(3 Supplement 1):S305.
46. Baser O, Verpillat P, Gabriel S, Wang L. Prevalence, incidence, and outcomes of critical limb ischemia in the US Medicare population. Vasc Dis Manag. 2013;10(2):26–36.
47. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res 2015;116(9):1509–26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
48. Masoomi R, Shah Z, Quint C, Hance K, et al. A nationwide analysis of 30-day readmissions related to critical limb ischemia. Vascular. 2018;26(3):239-249.
49. Sigvant B, Kragsterman B, Falkenberg M, et al. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. J Vasc Surg. 2016;64(4):1009-1017.
50. Armstrong EJ, Ryan MP, Baker ER, et al. Risk of major amputation or death among patients with critical limb ischemia initially treated with endovascular intervention, surgical bypass, minor amputation, or conservative management. J Med Econ. 2017;20(11):1148-1154.
51. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, 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) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018;39(9):763– 816.
52. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation.* 2015;132(19):1805-1815.
53. Yost ML. The cost of critical limb ischemia (CLI). Why is the disease so costly? 2019. Beaufort (SC): THE SAGE GROUP; 2019.
54. F. Gerry R. Fowkes, Victor Aboyans, Freya J. I. Fowkes, Mary M. McDermott, Uchechukwu K. A. Sampson and Michael H. Criqui. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. CARDIOLOGY doi:10.1038/nrcardio.2016.179. 17 Nov 2016. S1-S15.
55. Selvin, E. *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* **141**, 421–431 (2004).
56. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015; 314(10):1021-1029.
57. Malone M, Lau NS, White 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;48:447-451.
58. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, et al. Impact of Comorbidity, Medication, and Gender on Amputation Rate Following Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(5):681-688.
59. Freisinger E, Malyar NM, 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;16(1):41.
60. Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, et al; PADI and JUVENTAS Study Groups. Diabetes is associated with decreased limb survival in patients with critical limb ischemia: pooled data from two randomized controlled trials. Diabetes Care. 2016;39(11):2058-2064.
61. Shammas AN, Jeon-Slaughter H, Tsai S, et al. Major limb outcomes following lower extremity endovascular revascularization in patients with and without diabetes mellitus. J Endovasc Ther. 2017;24(3):376-382.
62. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputationsda review of global variability in incidence. Diabet Med 2011;28:1144-53.
63. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME, Valabhji J, Majeed A, Millett C. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. Diabetes Care 2010;33: 2592-7.
64. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. PLoS One 2014;9: e86405.
65. Bisdas T, Borowski M, Torsello G et al; First-Line Treatments in Patients With Critical Limb Ischemia (CRITISCH) Collaborators. Current practice of firstline treatment strategies in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015 Oct;62(4):965-973.e3
66. Vierthaler L, Callas PW, Goodney PP, et al. Vascular Study Group of New England. Determinants of survival and major amputation after peripheral endovascular intervention for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015;62(3):655-664.
67. SW de Boer, Sgh H, Daf van den HMA. How to define the hemodynamic significance of an equivocal iliofemoral artery stenosis: Review of literature and outcomes of an international questionnaire. Sage journal. 2017;25(6):598-608. doi: 10.1177/1708538117700751.
68. Meyer A, Fiessler C, Stavroulakis K et al; CRITISCH collaborators. Outcomes of dialysis patients with critical limb ischemia after revascularization compared with patients with normal renal function. J Vasc Surg. 2018;68(3):822-829.
69. Pacha HM, Al-Khadra Y, Darmoch F, et al. National trends and outcomes of peripheral vascular intervention in dialysis patients with critical limb ischemia *J Am* *Coll Cardiol* Mar 2019, 73 (9 Supplement 1) 2112; DOI: 10.1016/S0735-1097(19)32718-4.
70. Beck RT, Bohatch Júnior MS, Dantas MH, Vidal da Silva AF, Perli Pinto C (2020) IN-OUT-IN: The use of a new Sutureless Endovascular Bypasses Technique as an Alternative to treat High-risk Surgical Patients with Extensive Femoropopliteal Lesion. J Vasc Med Surg 8:1. doi: 10.35248/2329-6925.20.8.385.
71. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2013;29(4):492–8.
72. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(22):2851–906.
73. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33(Suppl 1):S1–75.
74. Rose SC. Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Part II – clinical applications: chronic, usually atherosclerotic, lower extremity ischemia. J Vasc Interv Radiol. 2000;11(10):1257–75.
75. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the anklebrachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126(24):2890–909.
76. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. J Vasc Surg. 2008;48(5):1197–203.
77. Arsenault KA, McDonald J, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict complications of chronic wound healing: a systematic review and meta-analysis. Wound Repair Regen. 2011;19(6):657–63.
78. Spronk S, den Hoed PT, de Jonge LC, van Dijk LC, Pattynama PM. Value of the duplex waveform at the common femoral artery for diagnosing obstructive aortoiliac disease. J Vasc Surg. 2005;42(2):236–42;
79. Bostrom A, Karacagil S, Lofberg AM, Ljungman C, Nyman R, Logason K, et al. Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. Vasc Surg. 2001;35(6): 437–42.
80. Бондаренко ОН, Аюбова НЛ, Галстян ГР, Дедов ИИ. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей. Сахарный диабет.2013;№1:33–42.
81. Литвинова НЮ, Черняк ВА, Панчук ОВ, Плюта ИИ. Роль дуплексной флоуметрии в оценке состояния тканей нижней конечности у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Серце і судини. 2014;№3:83-88
82. Русин ВІ, Корсак ВВ, Русин ВВ та ін. Дослідження периферійного кровообігу у хворих з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2015;2(52):79 – 87.
83. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation. 2000;102(13):1503–10.
84. Ouwendijk R, Kock MC, van Dijk LC, van Sambeek MR, Stijnen T, Hunink MG. Vessel wall calcifications at multidetector row CT angiography in patients with peripheral arterial disease: effect on clinical utility and clinical predictors. Radiology. 2006;241(2):603–8.
85. Langenberger H, Schillinger M, Plank C, Sabeti S, Dick P, Cejna M, et al. Agreement of duplex ultrasonography vs. computed tomography angiography for evaluation of native and in-stent SFA re-stenosis –findings from a randomized controlled trial. Eur J Radiol. 2012;81(9):2265–9.
86. Винник ЮС, Дунаевская СС, Подрезенко ЕС и др. Инструментальные методы диагностики прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования. 2015;№5:1 – 7.
87. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;301(4):415–24.
88. Губка ВА, Волошин ОМ. Ультразвуковий контроль за відновленням кровообігу при реконструктивних операціях у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2012;№ 2:41 – 43.
89. Altaha MA, Jaskolka JD, Tan K, Rick M, Schmitt P, Menezes RJ, et al. Non-contrast-enhanced MR angiography in critical limb ischemia: performance of quiescent-interval single-shot (QISS) and TSE-based subtraction techniques. Eur Radiol 2017;27:1218-26..
90. Healy DA, Boyle EM, Clarke Moloney M, Hodnett PA, Scanlon T, Grace PA, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in diabetic patients with infra-genicular peripheral arterial disease: systematic review. Int J Surg. 2013;11(3): 228–32.
91. Grözinger G, Pohmann R, Schick F, Grosse U, Syha R, Brechtel K, et al. Perfusion measurements of the calf in patients with peripheral arterial occlusive disease before and after percutaneous transluminal angioplasty using MR arterial spin labeling. J Magn Reson Imaging 2014;40: 980-7.
92. Бондаренко ОН, Аюбова НЛ, Галстян ГР, Дедов ИИ. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей. Сахарный диабет. 2013;№2:52–61.
93. Бойко ВВ, Прасол ВА, Мясоедов КВ. Применение способа гидравлической дезоблитерации в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечносте. Новости хирургии. 2016;5(24):451−456.
94. Літвінова НЮ, Черняк ВА, Панчук ОВ. Методи непрямої реваскуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок. Серце і судини. 2015;№ 1:110-115.
95. Быцай АН. Этапность реконструктивных вмешательств у больных с многоуровневыми окклюзионно-стенотическими поражениями артериального русла нижних конечностей дистальной и ультрадистальной локализации. Серце і судини. 2014;№ 1:57 – 62.
96. Быцай АН. Профилактика тромботических осложнений у больных после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей по поводу облитерирующего атеросклероза при критической ишемии тканей. Клінічна хірургія. 2014;№ 2:11 – 13.
97. Бойко ВВ, Фетисов CA, Оклей ДВ. Результаты хирургического лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей. Харківська хірургічна школа. 2013;№ 5:87 – 89.
98. Бойко ВВ, Питык АИ, Прасол ВА. Комбинированные и гибридные оперативные вмешательства у больных с критической ишемией нижних конечностей. Харківська хірургічна школа. 2014;№ 5:9 – 12.
99. Родин ЮВ, Коновалова ЕА, Бежуашвили ИГ и др. Выбор зоны формирования анастомоза как фактор влияния на проходимость сосудистых шунтов. Хірургія України. 2013;№ 2:62 – 66.
100. Казаков ЮИ, Лукин ИБ, Великов ПГ и др. Выбор метода артериальной реконструкции инфраингвинального сегмента у больных с хронической критической ишемией. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(6):34 – 39.
101. Суковатых БС, Белико ЛН, Родионов ОА и др. Выбор способа реконструктивной операции при окклюзионно- стенотических поражениях брюшной аорты, подвздошных и подключичных артерий у пациентов с высоким риском. Новости хирургии. 2014;22(3):337 – 343.
102. Казаков ЮИ, Лукин ИБ, Соколова НЮ и др. Выживаемость без ампутации после открытых и эндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальном сегменте у больных с критической ишемией нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;№ 1:42 – 46.
103. Гардубей ЄЮ, Полінчук ІС, Сидорко ЮВ. Диференціальний підхід до лікування пацієнтів з атеросклеротичним оклюзійно-стенотичним ураженням аорто-клубового сегмента. Серце і судини. 2014;№1:119 – 123.
104. Гощинський ВБ, Луговий ОБ, Ольховик ВВ. Про ефективність різних методів ендоваскулярної реваскуляризації при хронічній ішемії нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. 2015;№ 4:26 – 30.
105. Гудз ОІ. Ефективність комбінованих шунтувань при проведенні дистальних реконструкцій. Шпитальна хірургія. 2015;№1:72 – 75.
106. Гудз ОІ, Ткачук ОЛ, Гудз ІМ. Стан агрегації тромбоцитів як один із чинників ризику під час виконання дистальних артеріальних реконструкцій. Серце і судини. 2015;№3:86 – 91.
107. Паламарчук ВІ, Нікішин ОЛ, Щеглов ДВ та ін. Ендоваскулярне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2014;№ 11.2:49 – 51
108. Русин ВІ, Корсак ВВ, Попович ЯМ та ін. Ендоваскулярні втручання при критичній ішемії нижніх кінцівок. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;13(2):66 – 68.
109. Казаков ЮИ, Лукин ИБ. Отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных инфраингвинальных артериальных реконструкций при критической ишемии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015;21(2):239 – 240.
110. Казаков ЮИ, Лукин ИБ. Сложность выбора метода инфраингвинальной артериальной реконструкции в зависимости от тяжести сопутствующих заболеваний у больных с критической ишемией. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015;21(2):240 – 241.
111. Русин ВІ, Корсак ВВ, Русин ВВ та ін. Патогенетичне обґрунтування тактики хірургічного лікування критичної ішемії нижніх кінцівок при дистальних формах атеросклерозу. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2015;№ 1:163 – 167.
112. Питык АИ. Эффективность баллонных катетеров с антипролиферативным покрытием у больных при поражении артерий бедренно– подколенного сегмента. Клінічна хірургія. 2015;№2:49 – 51.
113. Ткачук ОЛ, Гудз ОІ. Засосування великої підшкірної вени як матеріалу для дистального шунтування за критичної ішемії тканин нижньої кінцівки. Клінічна хірургія. 2015;№ 4:44 – 46.
114. Воропаєв ВВ, Ковальчук АВ. Вибір методу повторних реконструктивно-відновних операцій на аорто-стегновому сегменті при оклюзії судинного експлантату у віддаленому періоді. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2012;№ 2:33 – 36.
115. Ворошилин ВВ, Путинцев АМ, Луценко ВА. Способ профилактики реперфузионного синдрома при операциях на аорто-бедренном сегменте. Бюллетень НЦССХ им. А. Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2014;№ 6:65.
116. Гудз ІМ. Особлива роль цілостазолу в лікуванні пацієнтів з виявами переміжної кульгавості згідно з рекомендаціями доказової медицини. Хірургія України. 2014;№ 1:107 – 111.
117. Гудз ІМ, Гнатищак ОІ. Медико-соціальні аспекти високих ампутацій у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок. Галицький лікарський вісник. 2014;21(4):119 – 121.
118. Гудз ОІ. Артеріалізація венозного русла при хронічній критичній ішемії нижньої кінцівки. Галицький лікарський вісник. 2012;19(1):151 – 153.
119. Гудз О.І. Інтраоперативна корекція мікроциркуляторної складової периферичного опору у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок. Галицький лікарський вісник. 2012;19(3):120 – 122.
120. Русин ВІ, Корсак ВВ, Попович ЯМ та ін. Ендоваскулярні втручання з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2013;№ 3:35 – 39.
121. Криворучко ІА, Гоні СКТ, Лодяна ІМ. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2014;1(49):115-117.
122. Венгер ІК, Костів СЯ. Нові підходи до діагностики ступеня ішемії тканин нижніх кінцівок при атеросклеротичному ураженні аорто-стегно-підколінного сегмента. Шпитальна хірургія. 2009;№4:53 – 54.
123. Венгер ІК, Боднар ПЯ, Вайда АР. Глибока артерія стегна у хірургічному лікуванні атеросклеротичної оклюзії стегно-підколінно-гомілкового сегмента. Вісник наукових досліджень. 2010;№2:101 – 102.
124. Криворучко ІА, Гоні СКТ, Лодяна ІМ. Сучасні методи стимуляції неоангіогенезу при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок. Харківська хірургічна школа. 2015;2(71):123-125.
125. Прасол ВА, Мясоедов КВ, Гилев БВ. Прогностические маркеры течения критической ишемии нижних конечностей. Харківська хірургічна школа. 2015;№6:14 – 22.
126. Дунаевская CC, Подрезенко ЕС, Никифорова АА и др. Предикторы прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. В мире научных открытий. 2015;2(62):95 – 108.
127. Новиков ЮВ, Фомин АА, Першаков ДР и др. Артериовенозные анастомозы, как метод стимуляции коллатерального кровообращения. Материалы 6 всероссийской научно-практической конференции, с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы». Казань. 2014:5 – 9.
128. Колобова ОИ, Субботин ЮГ, Козлов АВ и др. Аутовенозное шунтирование in situ у больных с дистальными артериальными окклюзиями нижних конечностей при сахарном диабете. Хирургия. 2011;№ 7:18 – 23.
129. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? Atherosclerosis. 2008;197(1I):1–11.
130. Taniwaki H, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Nishizawa Y. Femoral artery wall thickness and stiffness in evaluation of peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2001;158(1I):207–14.
131. Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y, Egawa K, Shimizu S, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Morikawa S, Inubushi T, et al. Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2001;24(12I):2107–14.
132. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. BMJ. 2015;351:h4865.
133. Mohammedi K, Potier L, Belhatem N, Matallah N, Hadjadj S, Roussel R, Marre M, Velho G. Lower-extremity amputation as a marker for renal and cardiovascular events and mortality in patients with long standing type 1 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:5.
134. Mohammedi K, Woodward M, Marre M, Colagiuri S, Cooper M, Harrap S, Mancia G, Poulter N, Williams B, Zoungas S, et al. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1I):95.
135. Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, Minnella D, Corbelli A, Morisi R, De Iaco A, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. Diabetologia. 2016;59(7I):1542–8.
136. R. Kikuchi, K. Nakamura, S. MacLauchlan, D.T. Ngo, I. Shimizu, J.J. Fuster, et al., An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease, Nat. Med. 20 (2014) 1464–1471.
137. Mac Gabhann F, Popel AS. Systems biology of vascular endothelial growth factors. Microcirculation. 2008;15(8):715-738.
138. Matsumoto T, Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. J Atheroscler Thromb. 2006;13(3):130-135.
139. Iwan-Zi˛etek I, Ruszkowska B, Stankowska K, et al. The influence of some demographic parameters on the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF) and transforming growth factor b (TGF b) in the blood of healthy people. In: G. Nowak-Starz, I. Wron´ska, eds. Societal Conditioning for Wellness. Lublin, Poland: NeuroCentrum; 2012:89-101.
140. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med. 1971;133(2):275-288.
141. S.H. Schirmer, D.N. Millenaar, C. Werner, L. Schuh, A. Degen, S.I. Bettink, et al., Exercise promotes collateral artery growth mediated by monocytic nitric oxide, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 35 (2015) 1862–1871.
142. C.K. Domigan, C.M. Warren, V. Antanesian, K. Happel, S. Ziyad, S. Lee, et al., Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy, J. Cell Sci. 128 (2015) 2236–2248.
143. Drela, E., Kulwas, A., Jundziłł, A., et al., 2014. VEGF-A and PDGF-BB—angiogenic factors and the stage of diabetic foot syndrome advancement. Endokrynol. Pol., 65(4): 306-312. [doi:10.5603/EP.2014.0042]
144. Ruszkowska-Ciastek, B., Sokup, A., Socha, M.W., et al., 2014. A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. J. Zhejiang Univ.-Sci. B (Biomed. & Biotechnol.), 15(6):575-581 [doi:10.1631/jzus.B1400024]
145. Skóra, J., Barć, P., Pupka, A., et al., 2013. Transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells with VEGF gene improves diabetic critical limb ischaemia. Endokrynol. Pol., 64(2):129-138.
146. C. Zhao, A.S. Popel, Computational model of MicroRNA control of HIF-VEGF pathway: insights into the pathophysiology of ischemic vascular disease and cancer, PLoS Comput. Biol. 11 (2015), e1004612. [63] K.J. Yin, K. Olsen, M. Hamblin, J. Zhang, S.P.
147. C. Uchida, E. Nwadozi, A. Hasanee, S. Olenich, I.M. Olfert, T.L. Haas, Muscle-derived vascular endothelial growth factor regulates microvascular remodelling in response to increased shear stress in mice, Acta Physiol (Oxford) 214 (2015) 349–360.
148. R. Kikuchi, K. Nakamura, S. MacLauchlan, D.T. Ngo, I. Shimizu, J.J. Fuster, et al., An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease, Nat. Med. 20 (2014) 1464–1471.
149. Криворучко ІА, Прасол ВО, Гоні СКТ. Перші результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок із дистальною формою ураження методом стимуляції ангіогенезу. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2015;2(52);49-50.
150. Гоні СКТ. Показники дисфункції ендотелію у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(10):485-492. eISSN 2391-8306.
151. Криворучко ІА, Гоні СКТ, Лодяна ІМ. Хірургічне лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок залежно від спектру вегетуючої флори. Харківська хірургічна школа. 2014;2(65):90-93.
152. Yost M. PAD Costs Economics Amputation Costs Economics, Critical Limb Ischemia, Chronic Venous Disease, Venous Ulcers, Chronic Venus Insufficiency - CLI US Supplement 2016. The Sage Group. Available at: http://thesagegroup.us/pages/reports/clius- supplement-2016.php. Accessed August 18, 2018
153. Yost ML. Cost-benefit analysis of critical limb ischemia in the era of the Affordable Care Act: is it fiscally responsible to perform primary amputation as treatment? Endovascular Today 2014; (05):29–36
154. Goodney PP, Travis LL, Nallamothu BK, et al. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5(01):94–102
155. Eurobarometer Qualitative Study on Patient Involvement in Healthcare - European Innovation Partnership - European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/eip/ageing/library/ eurobarometer-qualitative-study-patient-involvement-healthcare\_en. Published May 21, 2012. Accessed August 18, 2018
156. Corbett LQ, EnnisWJ.What do patientswant? Patient preference in wound care. Adv Wound Care (New Rochelle) 2014;3(08): 537–543
157. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. PLoS One 2017;12(10):e0186458
158. Koenigsberg MR, Corliss J. Diabetes self-management: facilitating lifestyle change. Am Fam Physician 2017;96(06):362–370
159. Kavitha KV, Tiwari S, Purandare VB, Khedkar S, Bhosale SS, Unnikrishnan AG. Choice of wound care in diabetic foot ulcer: a practical approach. World J Diabetes 2014;5(04):546–556
160. Qadura M, Terenzi DC, Verma S, Al-Omran M, Hess DA. Concise review: cell therapy for critical limb ischemia: an integrated review of preclinical and clinical studies. Stem Cells 2018;36 (02):161–171
161. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. AmJ Surg 1998;176(2A, Suppl):26S–38S
162. Gould LJ, Leong M, Sonstein J, Wilson S. Optimization and validation of an ischemic wound model. Wound Repair Regen 2005;13(06):576–582
163. Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. J Burn Care Rehabil 2005;26(04): 306–319
164. Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF-β family in wound healing, burns and scarring: a review. Int J Burns Trauma 2012;2(01):18–28
165. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. Vasc Med 1997;2 (03):243–251
166. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(05):894–899
167. Zhou Z-Y, Liu Y-K, Chen H-L, Yang H-L, Liu F. HbA1c and lower extremity amputation risk in patients with diabetes: a metaanalysis. Int J Low Extrem Wounds 2015;14(02):168–177
168. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. J Invest Dermatol 2011;131(10):2121–2127
169. Mohler ER III, HiattWR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation 2003;108(12):1481–1486
170. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. J Vasc Surg 2008;47(04):774–781
171. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. J Am Coll Cardiol 2014;63(07):682–690
172. WoundDebridementOptions. The 5MajorMethods.WoundSource. Available at: http://www.woundsource.com/blog/wound-debridement- options-5-major-methods. PublishedApril 19, 2018.Accessed August 14, 2018
173. Chambers L, Woodrow S, Brown AP, et al. Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva Lucilia sericata used for the clinical debridement of non-healing wounds. Br J Dermatol 2003;148(01): 14–23
174. Mumcuoglu KY, Miller J, Mumcuoglu M, Friger M, Tarshis M. Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of Lucilia sericata (Diptera: Calliphoridae). J Med Entomol 2001;38 (02):161–166
175. AdvisorWC.Debridementoptions:BEAMSmadeeasy.Wound Care Advisor. Available at: https://woundcareadvisor.com/debridement- options-beams-made-easy\_vol2-no/. Published March 25, 2013. Accessed August 17, 2018
176. Utsunomiya M, Nakamura M, Nakanishi M, et al. Impact of wound blush as an angiographic end point of endovascular therapy for patients with critical limb ischemia. J Vasc Surg 2012;55(01):113–121
177. Mechanical Debridement | Wound Debridement Techniques. WoundEducators.com | Online Wound Care Certification Courses. Available at: https://woundeducators.com/wounddebridement- techniques-3-mechanical-debridement/. Published June 16, 2012. Accessed August 17, 2018
178. Ayello EA, Cuddigan J, Kerstein MD. Skip the knife: debridingwounds without surgery. Nursing 2002;32(09):58–63, quiz 64
179. Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. World J Diabetes 2017;8(04): 135–142
180. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. JAMA 1995;273 (09):721–723
181. Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data. Adv Wound Care (New Rochelle) 2014;3(08):511–529
182. Khan T, Shin L, Woelfel S, Rowe V, Wilson BL, Armstrong DG. Building a scalable diabetic limb preservation program: four steps to success. Diabet Foot Ankle 2018;9(01):1452513
183. Kinlay S. Management of critical limb ischemia. Circ Cardiovasc Interv 2016;9(02):e001946
184. Boghossian JA, Miller JD, Armstrong DG. Offloading the diabetic foot: toward healing wounds and extending ulcer-free days in remission. ChronicWound CareManagement and Research 2017; 4:83–88
185. Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, et al. Plantar pressures are higher in caseswith diabetic foot ulcers compared to controls despite a longer stance phase duration. BMC Endocr Disord 2016;16(01):51
186. Crews R. Diabetes: Improving foot care compliance. Lower Extremity Review Magazine. October 2009. Available: http:// lermagazine.com/article/diabetes-improving-foot-care-compliance. Accessed August 20, 2018
187. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR; InternationalWorking Group on the Diabetic Foot. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2016;32(Suppl 1): 99–118
188. Armstrong DG, Boulton AJ. Activity monitors: should we begin dosing activity as we dose a drug? J Am Podiatr Med Assoc 2001; 91(03):152–153
189. Peters EJG, Armstrong DG, Lavery LA. Risk factors for recurrent diabetic foot ulcers: site matters. Diabetes Care 2007;30(08): 2077–2079
190. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1995;18(10): 1376–1378
191. Wrobel JS,Ammanath P, Le T, et al. A novel shear reduction insole effect on the thermal response to walking stress, balance, and gait. J Diabetes Sci Technol 2014;8(06):1151–1156
192. Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. P&T 2014;39(10):704–711
193. J. Serna Santos , M. Söderström, R. Helminen, P. et al. Outcome After Hybrid Outflow Interventions for Chronic Limb-Threatening Ischemia. Scandinavian Journal of Surgery 2020; 1–7 DOI: 10.1177/1457496920975608
194. Русин ВИ, Корсак ВВ, Попович ЯМ, Русин ВВ. Лечебная тактика при критической ишемии нижних конечностей у больных с выраженной сопутствующей патологией. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014;20(4):70-74
195. Киримов ВИ, Барна ИЕ, Дрюк НФ и др. Лечение больных по поводу язвенно-некротических дефектов при хронической ишемии тканей нижней конечности с использованием биотехнологических методов. Клінічна хірургія. 2015;№ 9:49 – 53.
196. Зайцева ЕЛ. Токмакова АЮ. Вакуум-терапия в лечении хронических ран. Сахарный диабет. 2012;№ 3:45 – 49.
197. Ляховський ВІ, Дем'янюк ДГ, Безкоровайний ОМ та інш. Досвід діагностики та лікування флегмони при синдромі діабетичної стопи. Клініч. хірургія. 2012;№ 5:32-35.
198. Дрюк МФ, Кірімов ВІ, Домбровський ДБ. Облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок у дітей: нові підходи у лікуванні з використанням клітинних технологій. Шпитальна хірургія. 2013;№1:26-31.

Додаток А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Іванова Ю.В., Прасол В.О., Клімова О.М., Кірієнко Д.О. Фототерапія в комплексі лікування при пластичному закритті ран у хворих з ішемічною та нейроішемічною формами стоипи діабетика. Фотобіологія та фотомедицина. 2018; 1(15):11-18 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
2. Бойко В.В., Іванова Ю.В., Клімова Е.М., Коробов А.М., Кірієнко Д.О Лікування ран у хворих з критичною ішемією на фоні цукрового діабету. Харківська хірургічна школа. 2018;1(88):41-48 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
3. Іванова Ю.В., Пуляєва І.С,, Кірієнко Д.О. Комплексне лікування довго не заживаючих ран у пацієнтів з цукровим діабетом. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90);36-41 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
4. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Гібридне лікування багатоповерхневих уражень артерій нижче пахової складки. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90):115-118 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
5. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Сучасні методи діагностики стенотичного ураження клубового сегменту. Український журнал медицини біології та спорту. 2018;7(16) том 3:107-112 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
6. Бойко В.В., Прасол В.О., Пітик О.І., Кірієнко Д.О. Гібридні втручання при багатоповерхневих ураженнях артерій аорто-здухвинного та стегново-підколінного сегментів. Клінічна хірургія.2018; 4:64-66 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
7. Иванова Ю.В.., Климова Е.М., Прасол В.А. и др. Пластическое закрытие ран у больных с ишемической формой синдрома стопы диабетика. Медичні перспективи. 2018; том XXIII №4 ч.1; 71-75 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
8. Питык А.И., Прасол В.А., Иванова Ю.В. и др. Критическая ишемия нижних конечностей. Современные методы диагностики и лечения: морография. под ред. В. В. Бойко. Харьков: Планета-Принт, 2018. – 184 с. *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, підготував розділ до друку)*

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Гоні С.-К.Т., Кірієнко Д.О. Применение фотодинамической терапии при местных лучевых повреждениях в эксперименте. У:Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017; Харків:ХНМУ;2017. с169-170.
2. Иванова Ю.В., Климова Е.М., Прасол В.А. и др. Пластическое закрытие ран у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы.У: XLIX International Scientific and Practical Conference «Application of Lasers in Medicine and Biology and 2nd Gamaleia’s Readings», 3-7 жовтня 2018;Угорщина;2018, с113-114.

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Пат. № 95386, Україна, МПК А61B 17/00 (2015.01). Спосіб профілактики несприятливих результатів у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок після ендоваскулярних втручань / В.В. Бойко, О.І. Пітик, В.О. Прасол, Д.О. Кірієнко, А.Б. Бабинкін; Державна Установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної Академії Медичних Наук України. – № u 2014 06701; заявл. 16.06.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. №24 *(Дисертант самостійно провів збір та статистичну обробку матеріалу, оформив патент)*