

ЗАБОЛЕВАНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сероус Ю.В.¹, Файбушевич А.Г.¹, Гительзон Е.А.*¹,
Максимкин Д.А.¹, Баранович В.Ю.¹, Гительзон Д.Г.²,
Веретник Г.И.¹

DOI: 10.25881/20728255_2023_18_2_109

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии», Москва

Резюме. Заболевания артерий нижних конечностей крайне широко распространены у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Продолжительность сахарного диабета и концентрация глюкозы в крови коррелируют с выраженностью атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, критической ишемией, количеством ампутаций и летальными исходами. Также гипергликемия у больных сахарным диабетом приводит к увеличению частоты тромботических осложнений во всех сосудистых бассейнах. Своевременная диагностика и лечение поражения артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом позволяет значительно улучшить качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: заболевания артерий нижних конечностей, сахарный диабет, атеросклероз, заболевания периферических артерий, реваскуляризация.

Введение

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) и сахарный диабет (СД) относятся к одной из самой распространенной и социально значимой патологии. Согласно статистическим данным, во всем мире более 200 млн. человек страдают ЗАНК и более 450 млн. человек — СД. При этом количество больных СД ежегодно растет и к 2045 г. прогнозируется увеличение до 700 млн. человек [1].

СД является одним из основных факторов риска развития атеросклероза периферических артерий, уступая только курению [2].

Распространенность ЗАНК среди пациентов с СД варьирует от 20 до 30% [3]. А по данным поперечного исследования в Нигерии выявлено, что частота встречаемости ЗАНК среди больных СД 2-го типа достигает 38,5% случаев [4]. В США более 8,5 млн. человек страдают заболеваниями периферических артерий, примерно треть из них имеет сахарный диабет [5]. В РФ же статистические данные по распространенности ЗАНК неоднозначны ввиду того, что до настоящего времени не были проведены клинические исследования по оценке распространенности ишемии нижних конечностей. В одном из первых отечественных эпидемиологических исследований по данному вопросу авторы проводили статистический анализ анкет, разосланных в региональные министерства здравоохранения. Исследователи пришли к выводу, что среди взрослого населения от 1 до 3 млн. человек (1,5–5%) страдают ЗАНК, а количество ампутаций среди пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей составляет 6,9% [6].

LOWER EXTREMITY ARTERIAL DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: LITERATURE REVIEWSerous Yu.V.¹, Faibushevich A.G.¹, Gitelson E.A.*¹, Maximkin D.A.¹,
Baranovich V.Yu.¹, Gitelson D.G.², Veretnik G.I.¹¹ RUDN University, Moscow² National Hematology Research Center, Moscow

Abstract. Lower-extremity arterial disease (LEAD) are extremely widespread in patients with diabetes mellitus. The duration of diabetes mellitus and the blood glucose concentration correlate with the severity of LEAD, critical limb ischemia, the number of amputations and deaths. Also, hyperglycemia leads to an increase in the frequency of thrombotic complications. On time diagnosis and appropriate treatment of LEAD in patients with diabetes mellitus can significantly improve the quality and life expectancy.

Keywords: lower extremity arterial disease, diabetes mellitus, atherosclerosis, peripheral arterial disease, revascularization.

Продолжительность СД коррелирует с частотой развития и степенью ЗАНК. Проспективное исследование UKPDS 59 показало более высокую распространенность ЗАНК среди 3834 участников с более длительным течением СД. А также в этой работе было отмечено, что каждый 1-процентный прирост гликозилированного гемоглобина (HbA1) связан с почти 30% увеличением риска развития ЗАНК (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,12–1,46) [7].

Более того, наличие СД ухудшает прогноз у пациентов с ЗАНК, повышая риск прогрессирования критической ишемии нижних конечностей, ампутаций и летальных исходов [8; 9]. А также установлено, что СД отрицательно влияет на отдаленные результаты реконструктивных вмешательств на нижних конечностях при ишемических поражениях.

Следует отметить, что распространенность ЗАНК среди больных СД может быть недооценена по причине бессимптомного характера течения заболевания и часто сопутствующей диабетической невропатии. Многие исследования показали, что у пациентов с СД и ЗАНК реже проявляются типичные симптомы перемежающейся хромоты. По сравнению с пациентами без СД, у больных СД, как правило, симптоматика ЗАНК проявляется на более поздних стадиях заболевания и имеет худший прогноз. Это связано с полинейропатией, со сниженным болевым порогом чувствительности и преимущественно дистальным поражением артерий нижних конечностей.

В мире ожидается повышение распространенности ЗАНК вследствие роста количества больных СД и курильщиков, а также старения населения в целом.

* e-mail: altnlu88@mail.ru

Патофизиологические механизмы

Механизм сосудистого поражения у больных СД принципиально не отличается от атеросклеротического, который наблюдается у пациентов без СД. Тем не менее стоит отметить, что при СД наряду с гипергликемией имеются дополнительные факторы, влияющие на процесс развития и прогрессирования атеросклероза, а именно, диабет-ассоциированная дислипидемия, окислительный стресс, воспаление и эпигенетика. А предшествующий развитию СД 2-го типа метаболический синдром может создавать предпосылки для развития атеросклероза, независимо от гипергликемии. Возможные связи между двумя хроническими заболеваниями в зависимости от измененных метаболических путей изучались в многочисленных исследованиях, но механизмы и молекулярные взаимодействия этой связи все еще обсуждаются. Показано, что СД вне зависимости от типа индуцирует развитие и прогрессирование атеросклероза [10; 11].

Дислипидемия, как один из наиболее изученных общих факторов, при СД 2-го типа характеризуется высоким уровнем триглицеридов (ТГ) и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). При этом изменения в липидном профиле крови наблюдаются за несколько лет до появления клинически значимой гипергликемии. При СД 1-го типа может возникать гипертриглицеридемия, но уровень холестерина ЛПВП часто остается нормальным или даже высоким [12].

Модифицированные частицы липопротеинов и насыщенные жирные кислоты, а также повышенный уровень глюкозы могут способствовать усилению воспаления. Глюкоза сама по себе может влиять на активацию моноцитов *in vitro*. Таким образом, моноциты в условиях гипергликемии имеют признаки повышенной экспрессии цитокинов (интерлейкин-1-бета и интерлейкин-6). Моноциты, привлеченные в эндотелий, превращаются в пенные клетки в местах скопления липидов, и образуют атеросклеротическую бляшку. Также у пациентов с СД 2-ого типа наряду с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов были продемонстрированы повышенная активность инфламасом и повышенные уровни нуклеотид-связывающего домена олигомеризации, подобного пирин-содержащему рецептору (NLRP3), отвечающих за индукцию воспалительного ответа [13].

Вследствие повышенного поглощения глюкозы сосудистыми клетками происходит увеличение синтеза диацилглицерола, который является активатором протеинкиназы С. Усиленная передача сигналов протеинкиназы С имеет многочисленные проатерогенные эффекты, включая снижение продукции NO и нарушение вазодилатации, эндотелиальную дисфункцию и повышенную проницаемость, а также повышенную продукцию цитокинов и внеклеточного матрикса. Усиленная активация протеинкиназы С также может быть результатом реакции на окислительный стресс.

Как уже упоминалось, у больных СД гипергликемия играет важную роль в развитии различных сосудистых на-

рушений, приводящих к протромботическому состоянию. С гипергликемией связан ряд механизмов повышения реактивности тромбоцитов. Во-первых, гликирование поверхностных белков тромбоцитов увеличивает адгезию тромбоцитов за счет нарушения проницаемости их мембран вследствие возникающей гиперосмолярности. Кроме того, осмотический эффект гипергликемии приводит к повышению тромбоцитарной экспрессии гликопротеина Пб/Ша и Р-селектина. Также гипергликемия усиливает механизм коагуляции за счет увеличения высвобождения протромботических факторов (фактор фон Виллебранда и тканевой фактор) и подавляет фибринолиз за счет повышения концентрации ингибитора активации плазминогена 1-го типа [14]. Кроме того, по данным Ghoshal K. и соавторов при СД 2-го типа тромбоциты характеризуются повышенной экспрессией маркеров активации тромбоцитов CD31, CD49b, CD62P, CD63 [15]. Как известно, основным фактором развития СД является нарушение синтеза и метаболизма инсулина. Функции тромбоцитов напрямую контролируются инсулином через функциональный инсулиновый рецептор, находящийся на поверхности тромбоцитов. Воздействие гиперинсулинемии на тромбоциты является сложным процессом и различается у пациентов с инсулинорезистентностью и без. У здоровых людей связывание инсулина с инсулиновым рецептором *in vitro* приводит к перемещению Mg^{2+} в тромбоциты, влияющие на снижение агрегации тромбоцитов и уменьшение высвобождения проагрегирующих агентов (тромбоксан B_2). Также инсулин индуцирует секрецию активатора плазминогена и увеличивает экспрессию высокоактивного метаболита арахидоновой кислоты (простагландин I_2). Более того, связывание инсулина с инсулиновым рецептором приводит к снижению активности Gi-белка, повышению уровня циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, снижая передачу сигналов P2Y₁₂ и приводя к снижению активности тромбоцитов [14].

В настоящее время большое внимание уделяется эпигенетической связи СД и атеросклероза [16; 17]. Успехи генетических методов исследования показали, что некодирующие РНК вовлечены в многочисленные патогенные процессы. Появляется все больше доказательств, подтверждающих роль коротких фрагментов РНК (микроРНК) в модуляции паттерна экспрессии генов, участвующих во многих заболеваниях, включая атеросклероз и СД. МикроРНК продуцируются многими клетками и тканями и их можно обнаружить в свободном виде в крови, поэтому в современной медицине их рассматривают как возможные биомаркеры [18]. У человека идентифицированы более 2500 микроРНК, некоторые из которых играют роль в развитии сосудистых осложнений СД [19].

Скрининг и диагностика

Клиническое обследование. Пациенты с СД относятся к группе больных с повышенным риском ЗАНК. Поэтому по рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) первоначальный скрининг на ЗАНК должен основываться на подробном сборе анамнеза и тщательном

клиническом обследовании. Измененное восприятие боли у больных с периферической диабетической невропатией может маскировать симптомы ЗАНК, поэтому этим пациентам необходимо проведение систематического наблюдения. Следует принимать во внимание любое ухудшение качества или скорости ходьбы, а также боль, судороги, дискомфорт, особенно, если эти симптомы вызваны физическими упражнениями и быстро исчезают в покое. Клиническое обследование также должно включать тщательную оценку общего состояния кожи, оволосения и температуры нижних конечностей. Пальпация пульса (дистальных отделов стопы, задней большеберцовой, подколенной и бедренной артерий) — простое и недорогое клиническое обследование — должна систематически проводиться у всех больных СД. Однако, пальпация пульса не является надежным методом и имеет низкую диагностическую ценность, так как зависит от анатомических особенностей, опыта врача и условий обследования [20].

Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). ADA рекомендует оценивание ЛПИ в качестве неинвазивного теста первой линии у пациентов с симптомами или признаками ЗАНК. Диагностический метод является относительно простым и недорогим [21]. ЛПИ рассчитывается как отношение систолического артериального давления на лодыжке к систолическому артериальному давлению на плече. ЛПИ является нормальным в пределах 1,0–1,4, пограничным от 0,9 до 1,0 и патологическим при значениях менее 0,9. Значение ЛПИ выше 1,4 считается также аномальным и указывает на кальцификацию и жесткость артерий. Обзор литературы показал переменную эффективность показателей ЛПИ у больных СД: чувствительность ЛПИ менее 0,9 колебалась от 29 до 95% (медиана 63%), а его специфичность варьировала от 58 до 97% (медиана 93%). Следует принимать во внимание, что измерение ЛПИ зависит от навыков оператора [22]. А также на производительность измерения особенно влияет наличие периферической диабетической невропатии, кальцификация и несжимаемость артерий. В этих случаях определение пальце-плечевого индекса (ППИ) может быть более эффективным. Это отношение систолического артериального давления на большом пальце ноги к более высокому из двух давлений на руке/плечевой артерии. ППИ менее 0,7 классифицируется как отклонение от нормы [23]. Качество исследований, оценивающих альтернативные диагностические методы скрининга ЗАНК у больных СД, низкое. Также для диагностики критической ишемии нижних конечностей, оценки вероятности заживления ран или необходимости проведения ампутации рекомендовано измерять артериальное давление на пальцах стопы и определять транскутанное напряжение кислорода ($TcPO_2$). У здоровых пациентов в норме $TcPO_2$ на уровне стопы больше 50 мм рт. ст., а $TcPO_2$ выше 40 мм рт. ст. обычно указывает на то, что рана, вероятно, заживет, хотя для заживления язв стопы у пациентов с диабетом может потребоваться более высокое давление кислорода. $TcPO_2$ менее 20 мм рт. ст. указывает на тяжелую ишемию и низкую вероятность заживления раны [24].

УЗ-исследование и другие методы визуализации. Ультразвуковая доплерография — простой, неинвазивный и доступный метод визуализации с хорошими диагностическими характеристиками для ЗАНК (чувствительность 93% и специфичность 97%), несмотря на то, что также зависит опыта оператора. УЗ-доплерография позволяет проводить анатомическую и гемодинамическую оценку сосудов независимо от кальцификации артерий. Исследования показывают, что УЗИ более эффективнее, чем ЛПИ, для скрининга ЗАНК [25]. Другие визуализирующие методы диагностики такие, как КТ ангиография (КТА) и магнитно-резонансная ангиография (МРА) полезны для определения анатомической локализации поражения сосудов и тяжести заболевания. Информация, полученная в результате этих исследований, позволяет планировать предпроцедурное вмешательство, будь то эндоваскулярное или открытое хирургическое вмешательство. КТА предлагает лучшее пространственное разрешение, но кальцификация артерий может ограничивать интерпретацию, особенно ниже колена. Следует принимать во внимание, что КТА также подвергает пациента воздействию ионизирующего излучения, а также риск контраст-индуцированной нефропатии и анафилаксии из-за необходимого применения йодсодержащего контраста. МРА обеспечивает превосходное пространственное разрешение, даже в случае кальцификации сосудов. При рассмотрении вопроса о хирургической лечебной тактике пациентам с хронической ишемией нижних конечностей показано проведение цифровой субтракционной ангиографии (DSA). Метод позволяет проводить детализацию анатомии артерий и коллатеральных сосудов, что помогает правильно планировать лечение для этих пациентов, которым требуется своевременная реваскуляризация для сохранения жизнеспособности тканей. По этой причине DSA с последующей эндоваскулярной реваскуляризацией часто выполняется без предварительных неинвазивных визуализирующих исследований, чтобы избежать задержки или ненужного риска, связанного с другими методами визуализации [23].

Консервативное лечение

Интенсивный контроль уровня глюкозы. Эпидемиологические исследования и рандомизированные клинические исследования показали эффективность интенсивного контроля уровня глюкозы в снижении развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у больных СД. Однако польза интенсивного контроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и смерти не установлена, а его влияние на риск развития ЗАНК редко упоминается в литературе. По данным исследования UKPDS каждый 1% снижения уровня гликированного гемоглобина связан с уменьшением риска развития серьезных ЗАНК на 43% [7]. В рандомизированном исследовании ADVANCE группы пациентов, при лечении которых применяли интенсивный или стандартный контроль уровня глюкозы, были сопоставимы по частоте серьезных ЗАНК (трофическая язва, ампутация, необходимость проведения реваскуляризации,

связанная с ЗАНК смерть) [26]. В систематическом обзоре и мета-анализе Hasan R. et al. продемонстрировали 35%-ное снижение частоты нетравматических ампутаций нижних конечностей среди больных СД 2 типа, при лечении которых применяли интенсивный гликемический контроль, по сравнению с больными, которым назначали менее интенсивную стратегию [27].

Антидиабетическая терапия. В апостериорном исследовании BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes) продемонстрирована более низкая частота ЗАНК среди пациентов, для лечения которых применяли метформин или тиазолидиндион, по сравнению с больными, которым были назначены производные сульфонилмочевины, репаглинид, нагеглинид или инсулин [28]. Кроме того, в исследовании Mary A. и соавт. показано, что использование метформина связано с меньшей распространенностью кальцификации артерий у больных СД [29]. Marso S.P. и соавт. в исследовании SUSTAIN-6 сообщают, что агонист рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (семаглутид) снижает частоту проведения коронарной и периферической реваскуляризации на 35%. Однако в этой работе нет конкретных данных по частоте хирургических вмешательств на нижних конечностях [30]. Исследование LEADER показало меньший риск ампутаций нижних конечностей среди пациентов с диабетической стопой, которым назначен аналог человеческого ГПП-1 (лираглутид), по сравнению с больными, принимающими плацебо [31]. Такая разница между группами пациентов скорее всего обусловлена проведением больших, а не малых ампутаций, так как не наблюдались значимые различия по частоте проведения периферической реваскуляризации. Однако, в исследовании EXCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) при сравнении применения агониста рецепторов ГПП-1 (эксенатид) и плацебо частота ЗАНК среди больных была сопоставима [32]. По литературным данным имеются противоречивые данные по влиянию ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) на риск ампутаций нижних конечностей. В то время как некоторые исследования демонстрируют связь этих препаратов с повышенной частотой проведения ампутаций нижних конечностей, вторичный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME показывает аналогичную частоту ампутаций в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Кроме того, это исследование не показывает связи между ингибиторами SGLT2 и риском ампутаций нижних конечностей [33].

Антигипертензивная терапия. Американские кардиологические сообщества АНА/АСС рекомендуют назначать антигипертензивную терапию пациентам с ЗАНК с целью уменьшения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23]. Однако польза-риск применения антигипертензивных лекарственных препаратов с точки зрения развития ЗАНК-связанных неблагоприятных событий еще полностью не изучены даже в общей популяции. При СД 2 типа риск ЗАНК увеличивается с повышением систолического артериального давления и снижением диастолического

давления, а также с увеличением пульсового давления [26]. В исследовании UKPDS показано, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. связано с 16%-м снижением риска ЗАНК [7]. Однако в исследовании ADVANCE не сообщается о различиях по частоте ЗАНК между группами пациентов (периндоприл/индапамид vs плацебо) [26].

Липолипидемическая терапия. Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейское общество сосудистых хирургов (ESVS) для лечения больных ЗАНК рекомендуют ориентироваться на уровень ЛПНП в сыворотке крови ниже 1,8 ммоль/л или снижать его более чем на 50%, если исходное его значение находится в диапазоне от 1,8 до 3,5 ммоль/л [34]. По данным реестра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continuing Health) использование статинов связано со снижением частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 17% среди больных ЗАНК [35]. Применение же фенофибрат не приводит к снижению макрососудистых осложнений у больных СД 2 типа (FIELD) [36]. Тем не менее, вторичный анализ исследования FIELD показал снижение риска ампутаций нижних конечностей на 36% среди больных, получающих фенофибрат, по сравнению с группой плацебо. Ингибитор PCSK9 (эволокумаб) снижает уровень холестерина ЛПНП и неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД и без него [37]. Применение эволокумаба также ассоциировано со снижением на 42% случаев, связанных с ЗАНК (острая ишемия нижних конечностей, ампутация или реваскуляризация периферических сосудов) среди пациентов с ЗАНК [38].

Антитромбоцитарная терапия. Исследование POPADAD не демонстрирует доказательств в поддержку использования аспирина и антиоксидантов для первичной профилактики макрососудистых событий, включая ампутацию выше лодыжки при критической ишемии среди 1276 пациентов с СД и бессимптомной ЗАНК [39]. В исследовательской работе Hiatt W.R. и соавт. (13 885 участников исследования, 38% из которых страдали СД) не показано различий в снижении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или сосудистых осложнений со стороны нижних конечностей при применении тикагрегора (90 мг/2 раза в сутки) или клопидогрела (75 мг/1 раз в сутки) у пациентов с симптоматической ЗАНК [40].

Сосудорасширяющая терапия. Цилостазол — селективный ингибитор фосфодиэстеразы III — является наиболее изученным препаратом. Комплексный мета-анализ применения цилостазола при перемежающейся хромоте показал увеличение дистанции ходьбы [41]. Цилостазол также действует как антитромбоцитарный препарат, поэтому его следует с осторожностью сочетать с другими антиагрегантами или антикоагулянтами. Нафтидрофурил — периферический вазодилатор — также значительно увеличивает дистанцию ходьбы [42].

Инновационное лечение. Не X. и соавт. показали связь между уровнем сывороточного фактора роста фибробластов и развитием ЗАНК среди больных, страдающих СД [43]. Мета-анализ 14 рандомизированных клинических

исследований, посвященных факторам роста фибробластов, гепатоцитов и эндотелия сосудов, не подтвердил их эффективное применение у пациентов с ЗАНК с точки зрения риска смерти и больших ампутаций нижних конечностей. Однако эти факторы роста улучшали гемодинамику и снижали риск малых ампутаций нижних конечностей [44]. Rigato M. и соавт. показали, что терапия стволовыми клетками снижает риск ампутаций нижних конечностей и боль в покое, ускоряет заживление ран, улучшает показатели ЛПИ и $TcPO_2$ у больных ЗАНК, которым невозможно проведение хирургической или чрескожной реваскуляризации [45]. Примечательно, что польза клеточной терапии в отношении частоты ампутаций нижних конечностей была выше в исследованиях с большей распространенностью СД. Однако все исследования были нерандомизированными.

Хирургическое лечение

В литературе имеются противоречивые данные в отношении периоперационных осложнений у больных СД, перенесших реваскуляризацию сосудов нижних конечностей. Darling J.D. и соавт. показали одинаковую частоту пери- и послеоперационной летальности среди пациентов с СД и без него. Однако у больных СД были отмечены более высокий риск неполного заживления ран, больших ампутаций, пролонгированного пребывания в стационаре и частых повторных госпитализаций [46; 47].

В последние десятилетия в клиническую практику лечения пациентов с ЗАНК активно внедряются методы эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей. Различные варианты реваскуляризации нижних конечностей зависят от нескольких факторов: анатомическая локализация пораженного артериального участка, протяженность стеноза, общее состояние пациента и его коморбидный фон, а также опыт врача. Эндоваскулярная реваскуляризация может быть стратегией выбора при коротком (менее 5 см) стенозе или окклюзии подвздошных артерий. Гибридные операции могут быть показаны при подвздошно-бедренных артериальных поражениях [48]. Аорто-бедренное шунтирование является стратегией первой линии при аорто-подвздошных окклюзиях у пациентов, которым возможно и показано проведение хирургического вмешательства, в то время как эндоваскулярную реваскуляризацию следует рассматривать при протяженных или двусторонних поражениях у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Эндоваскулярное вмешательство может быть первым этапом перед хирургической операцией при аорто-подвздошных окклюзионных поражениях [49]. При стенотическом/окклюзионном поражении бедренно-подколенного сегмента длиной менее 25 см следует рассматривать эндоваскулярное вмешательство, в случае более протяженного поражения (более 25 см) подходящим вариантом является хирургическое шунтирование с использованием аутологичной вены (большая подкожная вена) [50]. У пациентов с ЗАНК и СД часто наблюдаются поражения подколенной артерии. При стенозирующем поражении или коротких окклюзиях

подколенной артерии ESC и ESVS рекомендуют эндоваскулярную лечебную тактику, при протяженных окклюзиях — шунтирование с использованием аутологичной вены [34]. Тем не менее, эндоваскулярную реваскуляризацию можно применять и при наличии протяженных окклюзиях, если хирургический риск оценивается как высокий или при отсутствии аутологичной вены. Можно также рассматривать концепцию реваскуляризации нижних конечностей, основанную на принципе ангиосома.

Заключение

ЗАНК является одним из самых тяжелых состояний, наблюдаемых у пациентов с СД. Это приводит к повышенному риску потери конечности, развитию других сердечно-сосудистых заболеваний, летальному исходу. В социально-экономическом плане является причиной инвалидности и наиболее часто приводит к утрате трудоспособности. Стратегия диагностики ЗАНК должна быть хорошо систематизирована, не стоит выполнять скрининг у бессимптомных пациентов. Антидиабетические, антигипертензивные, гиполипидемические и антитромботические препараты могут значительно улучшить прогноз у пациентов с ЗАНК. Необходимы новые большие рандомизированные клинические исследования для совершенствования знаний в области эффективности разных схем лечения ЗАНК у больных сахарным диабетом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019; Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Plesen KKW, Gyldenkerne C, Thim T, Thomsen RW, Maeng M. Perioheral artery disease, lower limb revascularization, and amputation in diabetes patients with and without coronary artery disease: a cohort study from the Western Denmark heart Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9(1): e001803. doi:10.1136/bmjdc-2020-001803.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. — М., 2019. — 89 с. [National'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniju zabolevanij arterij nizhnih konechnostej. Associacija serdечно-sosudistyh hirurgov Rossii, Rossijskoe obshhestvo angiologov i sosudistyh hirurgov, Rossijskoe obshhestvo hirurgov, Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo, Rossijskaja asociacija jendokrinologov. M. 2019. 89 p. (In Russ.)]
4. Agboghroma OF, Akemokwe FM, Puepet FH / Peripheral arterial disease and its correlates in patients with type 2 diabetes mellitus in a teaching hospital in northern Nigeria: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20: 102. doi:10.1186/s12872-020-01395-3.
5. Berger JS, Newman JD. Overview of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *UpToDate*. 2021.
6. Харазов А.Ф., Каляев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2016.— №7. — С.58-61. [Kharazov AF, Kalyev AO, Isaev AA. PAD prevalence in Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016; 7: 58-61. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2016758-61.
7. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(5): 894.
8. Cardoso CRL, Melo JV, Salles GC, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of the ankle-brachial index on the development of micro- and macrovascular complication in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetologia*. 2018; 61: 2266-2276.

9. Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(5): 287-291. doi:10.1002/clc.22657.
10. Sala LL, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2019; 26(2): 15-24. doi:10.1177/2047487319878373.
11. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1835. doi:10.3390/ijms21051835.
12. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016; 7(2): 203-219. doi: 10.1007/s13300-016-0167-x.
13. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. — 2020. — Т.162. — Кн.1. — С.80-111. [Garanina EE, Martynova EV, Ivanov KY, Rizvanov AA, Khaiboullina SF. Inflammasomes: role in disease pathogenesis and therapeutic potential. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki.* 2020; 162(1): 80-111. (In Russ.)] doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111.
14. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 121-138. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
15. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Sci World J.* 2014; 1-16.
16. La Sala L, Mrakic-Sposta S, Tagliabue, et al. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 18-18.
17. Jimenez-Lucena R, Rangel-Zuniga OA, Alcalá-Díaz JF, et al. Circulating miRNAs as predictive biomarkers of type 2 diabetes mellitus development in coronary heart disease patients from the CORDIOPREV study. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018; 12: 146-157.
18. Vasu S, Kumano K, Darden CM, Rahman I, Lawrence MC, Naziruddin B. MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states. *Cells.* 2019; 8: 1533.
19. Barutta F, Bellini S, Mastrocola R, Bruno G, Gruden G. Micro RNA and microvascular complications of diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2018: 6890501.
20. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41(1): S105-18.
21. Weiss NS, McClelland R, Criqui MH, Wassel CL, Kronmal R. Incidence and predictors of clinical peripheral artery disease in asymptomatic persons with a low ankle-brachial index. *J Med Screen.* 2018. doi: 10.1177/0969141318773782.
22. Davies JH, Kenkre J, Williams EM. Current utility of the ankle-brachial index (ABI) in general practice: implications for its use in cardiovascular disease screening. *BMC Fam Pract.* 2014; 15: 69.
23. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(11): e71–e126.
24. Mitchell E, Eidt J, Mills J. Waltham, MA: UpToDate; 2018. Noninvasive diagnosis of arterial disease.
25. Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 138. doi: 10.1186/s12933-018-0781-1.
26. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39(10): 1796-803.
27. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg.* 2016; 63(2-1): 22S-28S.e11-22.
28. Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care.* 2013; 36(10): 3269-75.
29. Mary A, Hartemann A, Liabeuf S, et al. Association between metformin use and below-the-knee arterial calcification score in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(11): 24.
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1834-44.
31. Dhatriya K, Bain SC, Buse JB, Simpson R, Tarnow L, Kaltoft MS, Stellfeld M, Tornøe K, Pratley RE. The impact of liraglutide on diabetes-related foot ulceration and associated complications in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events: results from the LEADER trial. *Diabetes Care.* 2018; 41: 2229-35.
32. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(13): 1228-39.
33. Inzucchi SE, Iliiev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018; 41(11): e4-5.
34. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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). *Eur Heart J.* 2018; 39(9): 763-816.
35. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014; 35(41): 2864-72.
36. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849-61.
37. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e006910.
38. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation.* 2018; 137(4): 338-50.
39. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo-controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008; 337: a1840.
40. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med.* 2017; 76(11): 32-40.
41. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (cilostazol: a study in long-term effects). *J Vasc Surg.* 2008; 47(2): 330-6.
42. De Backer TL, Vander Stichele R, Leheret P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. doi: 10.1002/14651858.CD001368.pub3.
43. He X, Hu X, Ma X, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(11): 77.
44. Gorenou V, Brehm MU, Koch A, Hagen A. Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6: CD011741.
45. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous cell therapy for peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis of randomized, nonrandomized, and noncontrolled studies. *Circ Res.* 2017; 120(8): 1326-40.
46. Darling JD, Bodewes TCF, Deery SE, Guzman RJ, Wyers MC, Hamdan AD, Verhagen HJ, Schermerhorn ML. Outcomes after first-time lower extremity revascularization for chronic limb-threatening ischemia between patients with and without diabetes. *J Vasc Surg.* 2018; 67(4): 1159-69.
47. Liang P, Soden PA, Zettervall SL, Shean KE, Deery SE, Guzman RJ, Hamdan AD, Schermerhorn ML. Treatment outcomes in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2018; 68(2): 487-94.
48. Kavanagh CM, Heidenreich MJ, Albright JJ, Aziz A. Hybrid external iliac selective endarterectomy surgical technique and outcomes. *J Vasc Surg.* 2016; 64(5): 1327-34.
49. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Editor's choice—first results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(5): 638-47.
50. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther.* 2012; 19(1): 1-9.