

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СОСУДИСТЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по лечению хронической ишемии,
угрожающей потерей конечности

2019



Международные сосудистые рекомендации

по лечению хронической ишемии,
угрожающей потерей конечности
2019

Перевод:
Ерошенко Ан.В., Зубова Е.А.

Научная редакция:
Ерошенко Ан.В., Зубова Е.А.,
Ерошкин И.А., Сапелкин С.В.,
Коков Л.С., Митиш В.А.,
Пасхалова Ю.С.

Перевод. Оригинальная версия документа на английском языке опубликована в

Journal of Vascular Surgery и в European Journal of vascular Surgery по ссылкам:

1. [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(19\)30321-0/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(19)30321-0/fulltext)
2. [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(19\)30380-6/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(19)30380-6/fulltext)

На сайте КИНК.РФ вы сможете найти электронную версию данного документа, калькулятор по шкале WIfi, а также другие документы, связанные с лечением пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности.



КИНК.РФ

Экспертные решения для
предотвращения ампутаций
нижних конечностей

Международные сосудистые рекомендации по лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности 2019

Michael S. Conte, MD (соавтор), ^a Andrew W. Bradbury, MD (соавтор), ^b Philippe Kolh, MD (соавтор), ^c John V. White, MD (организационный комитет), ^d Florian Dick, MD (организационный комитет), ^e Robert Fitridge, MBBS (организационный комитет), ^f Joseph L. Mills, MD (организационный комитет), ^g Jean-Baptiste Ricco, MD (организационный комитет), ^h Kalkunte R. Suresh, MD (организационный комитет), ⁱ M. Hassan Murad, MD, MPH, ^j совместная авторская группа рекомендаций Общества сосудистых хирургов, Европейского общества сосудистых хирургов и Международной федерации сосудистых обществ, Сан-Франциско, Калифорния; Бирмингем, Великобритания; Валлония, Бельгия; Найлс, Иллинойс; Санкт-Галлен, Швейцария; Аделаида, Южная Австралия; Хьюстон, Техас; Пуатье, Франция; Бангалор, Индия; и Рочестер, Миннесота.

Одобрены Американской медицинской ассоциацией подиатров, Британским сердечно-сосудистым обществом, Британским обществом эндоваскулярного лечения, Британским обществом интервенционной радиологии, Фондом Circulation, Колледжем подиатрии, Обществом сосудистой профилактики, Обществом сосудистых технологий Великобритании и Ирландии и Сосудистым обществом Великобритании и Ирландии.

Краткое описание рекомендаций. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК) — состояние, ассоциированное с увеличением смертности, ампутацией и снижением качества жизни. Данный документ сфокусирован на определении, анализе и тактике ведения пациентов с ХИУПК с целью улучшения научно-обоснованного лечения и выделения целей в будущих исследованиях. Термин ХИУПК является более предпочтительным по сравнению с термином критическая ишемия

^a От отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Калифорнийский университет, Сан-Франциско ^a; отделения сосудистой хирургии, Бирмингемский университет, Бирмингем ^b; университета биомедицинских и доклинических наук, университетская больница Льежа, Валлония, Бельгия ^c; отделения хирургии, неспециализированной больницы Авдокейт Лютеран, Найлс ^d; отделения сосудистой хирургии, госпиталь кантона Санкт-Галлен ^e; отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии, медицинская школа при университете Аделаиды, Аделаида ^f; отделения сосудистой хирургии и эндоваскулярного лечения, медицинский колледж Бэйлора, Хьюстон ^g; отделения клинических исследований, университетская больница Пуатье, Пуатье ^h; институт сосудистых наук Джейн, Бангалор ⁱ; центр научно обоснованной практики при клинике Майо, Рочестер ^j.

Дополнительный материал для этой статьи можно найти онлайн по ссылке www.jvascsurg.org.

Письма направлять по адресу: Michael Conte, MD, Division of Vascular and Endovascular Surgery, University of California San Francisco, 400 Parnassus Ave, Ste A581, San Francisco, CA 94143-2202 (e-mail: michael.conte2@ucsf.edu).

Независимый коллегиальный обзор и наблюдение проводились членами Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS) (Gert Jan de Borst, председатель руководящего комитета, Jos van den Berg, Frederico Bastos Goncalves, Stavros Kakkos, Igor Koncar, Jes Lindholt, Henrik Sillesen), наблюдательной комиссии (Drs Thomas L. Forbes, председатель, AliAbuRahma, Kwame Anankwah, Neal Barshes, Ruth Bush, Ronald L. Dalman, Mark Davies, Alik Farber, Anil Hingorani, Mahmoud Malas, J. Sheppard Mondy, Eva Rzutidlo, Marc Schermerhorn) и Совета международной федерации сосудистых обществ (Alberto Mucoc, Vidyasagan Thiruvengadam, Martin Björck, Peter Subramaniam, Prajaruthnam, Varinder Bedi, Thanyani Mulaudzi, Kimihiro Komori, T. Vidyasagan, Nobuyoshi Azuma, John Henry Nicholas Wolfe, John Wolfe, Arkadiusz Jawien, Pramook Mutirangura, Bernie Bourke, Arkadiusz Jawien, Alvaro Balcazar, Juan Esteban Paolini, Douglas Cavaye, Nelson de Luccia, Marcelo Diamant).

0741-5214

© 2019 Общество сосудистых хирургов и Европейское общество сосудистых хирургов. Издательство Elsevier Inc.

нижних конечностей, поскольку последний подразумевает критические значения нарушения перфузии, а не их диапазон. ХИУПК — клинический синдром, определяемый как наличие поражения периферических артерий (ЗПА) в сочетании с болью в покое, гангреной или язвой нижней конечности, не заживающей более 2-х недель. Пациенты с венозными, травматическими, эмболическими и неатеросклеротическими поражениями исключены из этого определения. Все пациенты с предполагаемой ХИУПК должны быть немедленно направлены к сосудистому специалисту.

Точная оценка риска потери конечности является основополагающей, также одобрена система классификации общества сосудистой хирургии (Wifl), основанная на оценке раны, ишемии и инфекции. Важна оценка ХИУПК с помощью объективных гемодинамических исследований, включая пальцевое давление как метод выбора. Научно-обоснованная реваскуляризация (НОР) определяется тремя независимыми факторами: риском для пациента, тяжестью поражения конечности и анатомической сложностью. Пациенты среднего и высокого риска определяются на основании расчетной перипроцедурной и 2-х-летней летальности от всех причин. Международные рекомендации по сосудистой хирургии выделяют новую систему оценки характера поражения артерий конечности (GLASS), которая включает определение целевого пути реваскуляризации (ЦПР), а затем определение предполагаемой проходимости сосудов конечностей, в результате вмешательства разделяются на 3 степени сложности. Оптимальная стратегия реваскуляризации также определяется наличием аутовены для открытого шунтирования. Рекомендации для НОР основаны на наиболее достоверных имеющихся данных, доказательствах первого уровня из текущих исследований. Шунтирование может быть предпочтительно у пациентов среднего риска с выраженной угрозой конечности и высокой сложностью поражения, в то время как для пациентов с менее сложной анатомией, средним риском потери конечности и группы высокого риска предпочтительны для эндоваскулярного вмешательства. Всем пациентам с ХИУПК должна быть назначена медикаментозная терапия, включающая антитромботические, гиполипидемические, антигипертензивные, сахароснижающие препараты, в то же время следует рекомендовать отказ от курения, диету, физические упражнения и правильный уход за стопой. Следуя НОР, рекомендуется долгосрочное наблюдение. Эффективность нереваскуляризационных методов (спинальная стимуляция, пневматическая компрессия, простаноиды, гипербарическая оксигенация) не была установлена. Методы регенеративной медицины (клеточная и генная терапия) для ХИУПК пока допустимы только для использования в рандомизированных клинических исследованиях. В международных рекомендациях по сосудистой хирургии изложены стандарты дизайна и конечных точек, применяемых в клинических исследованиях у пациентов с ХИУПК. Важность создания мультидисциплинарных команд и центров с передовым опытом для предупреждения ампутации рассматривается как ключевая среди задач здравоохранения.

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЛИТИКА КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ АВТОРСКОЙ ГРУППЫ МРСЗ: РАЗВИТИЕ ОТНОШЕНИЙ В ИНДУСТРИИ.....	6
СОАВТОРЫ.....	7
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	12
ВВЕДЕНИЕ.....	13
Актуальность и цели.....	13
Структура международных рекомендаций по сосудистым заболеваниям.....	13
Политика конфликта интересов.....	14
Руководители и авторская группа.....	14
Методология.....	14
Целевая популяция.....	15
Целевая аудитория.....	15
ХИУПК: новая парадигма в лечении и исследовании.....	15
Номенклатура.....	15
Стадии ХИУПК.....	16
Научно обоснованная реваскуляризация и концепция PLAN.....	16
Глобальная система оценки характера поражения артерий конечности (GLASS–Global Limb Anatomic Staging System).....	16
Конечные точки и дизайн клинического исследования.....	17
Междисциплинарная команда.....	18
Распространение, применение на практике и последующий пересмотр Руководства.....	18
Вспомогательные материалы.....	18
ОБОБЩЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	19
1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И НОМЕНКЛАТУРА.....	30
Определение и описание тяжести ЗПА...30	
Предыдущее определение ишемии нижней конечности и системы классификации КИНК.....	30
Система классификации нижней конечности с угрозой ее потери.....	31
Гемодинамические критерии.....	36
ХИУПК.....	36
2. ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХИУПК.....	38
Факторы риска ЗПА.....	39
Заболеваемость и распространенность ХИУПК.....	40
Ампутация и ХИУПК.....	42
Естественная динамика нелеченой ХИУПК.....	42
Анатомические модели заболевания.....	44
ССЗ и риск смертности.....	44
Стратегии лечения ХИУПК.....	45
Краткий вывод.....	45
3. ДИАГНОЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ХИУПК.....	46
Диагноз и оценка.....	46
Анамнез.....	47
Физикальное обследование.....	48
Неинвазивные гемодинамические тесты.....	48
ЛД и ЛПИ.....	48
ПД и ППИ.....	48
Другие методы неинвазивной диагностики ХИУПК.....	49
Системы классификации ран и потери ткани.....	50
Визуализация сосудистой анатомии.....	50
Ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС).....	52
КТ-ангиография.....	53
МР-ангиография.....	53
МРА стопы.....	55
Катетерная ЦСА.....	56
СО2-ангиография.....	56
Перфузионная ангиография.....	56
Выводы.....	56
4. ЛЕЧЕНИЕ.....	57
Антитромбоцитарная терапия.....	57
Гиполипидемическая терапия.....	60

5. ГЛОБАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ КОНЕЧНОСТИ (GLASS).....	62	Механизм действия	88
Обоснование	62	Доказательства.....	89
Гипотезы и подход	63	Переменная пневмокомпрессия (ППК)	89
Поиск консенсуса и определение стадий.....	69	Механизм действия	89
Лечение ХИУПК с использованием системы GLASS	69	Доказательства.....	89
6. СТРАТЕГИИ ДЛЯ НОР.....	71	Руководства по нереваскуляризационным вмешательствам.....	90
PLAN: оценка риска для пациента.....	72	Фармакотерапия.....	91
PLAN: оценка степени поражения конечности.....	75	Простаноиды.....	91
PLAN: анатомическая модель заболевания (и доступность кондуита)....	77	Механизм действия	91
Анатомия «без выбора»	77	Доказательства.....	91
Стратегии НОР при ХИУПК.....	77	Вазоактивные препараты.....	91
НОР: лечение поражений артерий аорто-подвздошного сегмента	80	Нафтидрофурил.....	91
НОР: лечение инфраингвинального поражения у пациентов среднего риска	82	Пентоксифиллин.....	92
НОР: лечение инфраингвинального поражения у пациентов высокого риска	83	Цилостазол	92
НОР: поражение артерий инфрамаллеолярного сегмента.....	83	Сосудорасширяющие препараты.....	92
НОР: ангиосомальная теория реваскуляризации.....	84	Фибринолитики.....	92
НОР: предпочтительные эндоваскулярные методики при инфраингвинальном поражении	85	Гипербарическая оксигенотерапия (ГБО).....	92
НОР: предпочтительные подходы для инфраингвинального шунтирования	86	Руководства по нереваскуляризационной фармакотерапии.....	94
7. НЕРЕВАСКУЛЯРИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ	87	Консервативное лечение	94
Оперативное нереваскуляризационное лечение	88	Уход за раной	94
Стимуляция спинного мозга (ССМ)	88	ВЫВОДЫ.....	95
Механизм действия	88	8. ПОДХОДЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХИУПК	95
Доказательства.....	88	Исследования генной и стволовой терапии при ХИУПК.....	96
Поясничная симпатэктомия	88	Генная терапия	96
		Фактор роста гепатоцитов (ФРГ)	96
		Клеточная терапия	96
		Безопасность терапевтического ангиогенеза	98
		Нерешенные вопросы в этой области.....	98
		Дизайн исследования и препятствия к завершению.....	98
		Отбор пациентов.....	99
		ВЫВОДЫ.....	99

9. РОЛЬ МАЛОЙ И БОЛЬШОЙ АМПУТАЦИИ.....	99	Типы конечных точек	117
Малые ампутации	100	Объективные клинические исходы.....	118
Первичная ампутация.....	100	Субъективные клинические исходы	118
Вторичная ампутация.....	101	Гемодинамические клинические исходы...	118
Уровень ампутации	101	Анатомические клинические исходы	118
Темпы заживления после ампутаций и повторных ампутаций	102	Наблюдение пациентов после реваскуляризации.....	119
Ампутация с вычленением коленного сустава	102	Анализ времени до наступления события ...	119
Смертность.....	103	Размер выборки и величина эффекта....	120
Реабилитация после протезирования, мобильность и качество жизни	103	За пределами опорного РКИ.....	120
Расход энергии при передвижении, в зависимости от уровня ампутации.....	104	Уровень доказательности и обоснованности	121
Проведение ампутации	104	12. СОЗДАНИЕ НАУЧНО-ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ АМПУТАЦИЙ	122
10. ПОСТПРОЦЕДУРНЫЙ УХОД И НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХИУПК ПОСЛЕ ИНФРАИНГВИНАЛЬНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ	105	Научно-инновационный центр	123
Лечебные мероприятия.....	105	Команда, компоненты и функция	123
Эндоваскулярное вмешательство.....	105	Протоколы	124
Венозные и синтетические шунты	106	Роль команды.....	126
Наблюдение и повторное вмешательство...	108	Краткое обобщение.....	127
После эндоваскулярного вмешательства ...	108	13. ГЛОБАЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ХИУПК	128
Наблюдение после венозного шунтирования и шунтирования синтетическим протезом	109	Определение и классификация	129
Уход за нижней конечностью после реваскуляризации	113	Эпидемиология и факторы риска	130
Состояние с доминирующей потерей ткани.....	113	Диагностика	131
Состояние с доминирующим инфекционным процессом.....	114	Лекарственное и неинвазивное лечение (с реваскуляризацией и без нее)	131
11. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ПРИ ХИУПК... ..	114	Анатомическая классификация, стратификация риска и прогностические факторы сохранения конечности	131
IDEAL: основа научного исследования	114	Реваскуляризация	131
Объективные показатели эффективности (ОПЭ)	115	Постпроцедурное и последующее наблюдение	132
РКИ.....	115	Экономические аспекты	132
Дизайн клинического исследования.....	115	Краткий обзор глобальных перспектив	133
Критерии включения и исключения	116	Распространение и внедрение.....	133
Клинические исходы	117	ДОПОЛНЕНИЕ.....	134
Эффективность или результативность....	117	ЗАЯВЛЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ КАТЕТЕРОВ С ПОКРЫТИЕМ ПАКЛИТАКСЕЛОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗПА.....	134
		СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ПОЛИТИКА КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ АВТОРСКОЙ ГРУППЫ МРСЗ: РАЗВИТИЕ ОТНОШЕНИЙ В ИНДУСТРИИ

I. Введение.

Организации, участвующие в создании этого документа, разрабатывают надежные рекомендации по клинической практике, соблюдая прозрачность и полное раскрытие данных.

Принципы политики отражают стремление сохранить сбалансированный подход к разработке подобных руководств. Очень важно убедиться, что индустрия не оказывает прямого влияния на содержание и рекомендации в клиническом руководстве. Только благодаря этому обеспечивается надежность и независимость данных, представленных в рекомендациях. В то же время признается, что здоровые отношения между экспертами, разрабатывающими рекомендации, и индустрией могут внести ценный вклад в процесс разработки и в окончательный документ. Однако, необходимо, чтобы такие отношения были прозрачными и контролируруемыми.

II. Охват.

Все соавторы, члены руководящего комитета и авторы обязаны сообщать о своих отношениях с индустрией и другую релевантную информацию, согласно Разделу IV данного документа.

III. Категории информации, которая требует раскрытия.

- Доход от индустрии — средства, полученные от биомедицинских компаний, производителей медицинского оборудования, фармацевтических компаний или других компаний, производящих продукты, связанные с медицинской областью.
- Отношения с индустрией:
 - служащий, член совета директоров, доверенное лицо, владелец или сотрудник компании;
 - непосредственный владелец акций, опционов или ценных бумаг компании (за

исключением паевого фонда с диверсифицированным портфелем);

- членство в консультативном научном комитете или лектор в компании (раскрытие информации необходимо независимо от дохода; если доход имеется, то необходимо сообщить сумму; раскрытие информации не требуется, если больницей, университетом или медицинским сообществом был выплачен гонорар за лекцию на условиях финансирования без ограничивающих условий);
- исследователь в компании, в том числе, получивший грант от компании (не требует раскрытия информация о финансировании исследования, если средства были получены напрямую вашим учреждением, так как такая выплата не считается доходом индустрии);
- личный доход от патентов (интеллектуальная собственность).

IV. Период предоставления отчета и раскрытия информации.

Раскрытие информации требуется от всех членов авторской группы за последние 12 месяцев. На период разработки рекомендаций авторам настоятельно рекомендуется воздержаться от создания новых отношений с представителями индустрии. Если такие отношения создаются, то необходимо незамедлительно сообщить об этом сопредседателям и устно сообщить об этом во время конференц-звонков или собраний. В случае если необходимый баланс в составе авторской группы не будет достигнут, то можно привлечь или отстранить дополнительных членов.

Раскрытие информации осуществляется в письменном виде или онлайн до подачи заявления. Это необходимо для оценки соответствия членов авторской группы всем необходимым критериям и для обеспечения прозрачности процесса.

V. Конфликт интересов: требования в зависимости от выполняемой функции.

Соавторы Международных сосудистых рекомендаций должны иметь доход от

индустрии менее 10 000 долларов США на время их работы над рекомендациями или последующими версиями рекомендаций.

Большинство (>50%) членов руководящего комитета и авторов рекомендаций должны иметь доход от индустрии менее 10 000 долларов США на время их работы над рекомендациями или последующими версиями рекомендаций.

Небольшому количеству членов руководящего комитета и авторам разрешается иметь дополнительный доход от индустрии не больше 50 000 долларов США в год на время их работы над рекомендациями или последующими версиями рекомендаций. Специалисты, проводящие обзор рекомендаций, должны придерживаться тех же критериев в области конфликта интересов, что и члены руководящего комитета и авторы рекомендаций.

VI. Обзор раскрытой информации.

Комитет по вопросам конфликта интересов для каждой спонсирующей организации просматривает раскрытую информацию на предмет конфликта интересов. Назначается член руководящего комитета, который будет контролировать соблюдение требований членами комитета и авторами.

VII. Участие индустрии.

Участие индустрии в разработке и обзоре рекомендаций не допускается.

- Прямое финансирование от индустрии для поддержки инициативы Международных сосудистых рекомендаций не принимается участвующими обществами.
- Консультантам, работающим частично или на полную ставку (адвокаты, работа по правительственным вопросам, лоббисты), запрещается вступать в ряды авторской группы и заниматься обзором рекомендаций.

СОАВТОРЫ

Автор	Принадлежность	Раздел	Конфликт интересов
Andrew Bradbury (соредактор)	Бирмингемский университет, Великобритания	1, 6, 11 (соруководство)	Daiichi Sankyo (гонорар), STD Pharmaceuticals (гонорар)
Michael Conte (соредактор)	Калифорнийский университет, Сан Франциско, Калифорния	5, 6 (соруководство), 11	SymicBio (консультант) Abbott Vascular (консультант)
Philippe Kolh (соредактор)	Льежский университет, Льеж, Бельгия	4, 6 (соруководство)	AstraZeneca (лектор на симпозиуме)
Florian Dick (руководящий комитет)	Сосудистая хирургия, госпиталь кантона Санкт-Галлен, Швейцария	5, 6	Нет
Robert Fitridge (руководящий комитет)	Университет Аделаиды, Аделаида, Южная Австралия. Австралия	1, 7 (соруководство), 6, 8 (соруководство)	Нет
Joseph L. Mills, старший (руководящий комитет)	Медицинский колледж Бэйлора, Хьюстон, Техас	1 (соруководство), 6	Nangio TX (акции) Innomed (консультант)
Jean-Baptiste Ricco (руководящий комитет)	Медицинская школа при университете Пуатье, Пуатье, Франция	1, 2, 3 (соруководство), 6	Bayer (консультативный научный комитет)
Kalkunte R. Suresh (руководящий комитет)	Институт сосудистых наук Джейн, Бангалоре, Индия	6, 10 (соруководство), 13 (руководство)	Нет
John White (руководящий комитет)	Неспециализированная больница Адвокейт Лютеран, Найлс, Иллинойс	6, 9 (соруководство)	Нет

Автор	Принадлежность	Раздел	Конфликт интересов
Victor Aboyans	Отделение кардиологии университетской больницы им. Дюпюитрена, Франция	1, 2 (соруководство), 7	Bayer (гонорар, консультативный научный комитет) Amgen Novartis (гонорар) Pfizer/BMS Alliance Sanofi
Murat Aksoy	Отделение сосудистой хирургии американской больницы, Турция	1, 3, 5	Нет
Vlad-Adrian Alexandrescu	Льежский университет, больница Сарт-Тильман, Бельгия	5	Нет
David Armstrong	Университет Южной Калифорнии, США	1, 8, 10, 12 (соруководство)	Нет
Nobouyoshi Azuma	Медицинский университет Асахиавы, Япония	6	Astellas Sanofi Daiichi Sankyo Otsuka Terumo (гонорар)
Jill Belch	Университетская больница Найнвеллс в Данди, Великобритания	3, 4 (соруководство)	Bayer (член консультативного комитета и председатель научного совещания, без продвижения) Amgen (член консультативного комитета и спикер на мероприятиях) AstraZeneca (член консультативного комитета) Sanofi (консультант) Rexgenero (оценка конечных точек и консультации)
Michel Bergoeing	Медицинская школа при Католическом университете Чили, Чили	4, 5	Altura Medical Inc. Novate Medical inc. PQ Bypass Inc. (гонорар)
Martin Bjorck	Отделение хирургических наук, сосудистой хирургии, Университет Упсалы, Швеция	4, 11	Нет
Nabil Chakfe	Университетская больница Страсбурга, Франция	6	Я владею акциями стартапа, владеющего патентом на венозный стент; все еще в разработке
Stephen Cheng	Университет Гонконга	2, 5	Нет
Joseph Dawson	Королевская больница Аделаиды и Университет Аделаиды, Австралия	7 (соруководство)	Нет
Eike Sebastian Debus	Университетский центр кардиологии в Гамбурге, Университетская больница Гамбург-Эппендорф, Германия	10	Член исполнительного комитета исследования Voyager PAD (Bayer)
Andrew Dueck	Кардиологический центр Шулих, Научный центр здоровья Саннибрук, Университет Торонто	5	Сотрудник в компании Medtronic (председатель совещания по аортальной хирургии)
Susan Duval	Сердечно-сосудистое отделение, Медицинская школа университета Миннесоты, США	2	Merck (консультативный научный комитет; статистический консультант) AstraZeneca (статистический консультант) Исследовательский грант от Merck

Автор	Принадлежность	Раздел	Конфликт интересов
Hans Henning Eckstein	Технический университет Мюнхена, Германия	9, 10	Нет
Robero Ferraresi	Международное сердечно-сосудистое подразделение, Институт клинических исследований, Милан, Италия	5	Boston Scientific, Abbott, Medtronic, Biotronic, Cook (бюро докладчиков) Boston Scientific (консультант) Medtronic (консультант)
Raghvinder Gambhir	Больница королевского колледжа, Лондон, Великобритания	8, 9 (соруководство)	Нет
Mauro Garguilo	Болонский университет, Болонья, Италия	6, 10	Medtronic Vascular Inc (консультант, лектор) William Cook Europe ApS (консультант, лектор)
Patrick Geraghty	Медицинская школа при университете Вашингтона, США	5, 11	Клиническое исследование Bard/Lutonix (оплату получает университет Вашингтона) Bard/Lutonix (консультант) Boston Scientific (член консультативного комитета) Клиническое исследование Cook Medical (оплату получает университет Вашингтона) Intacy Vascular (ранее член консультативного комитета. Теперь руководитель клинического испытания; оплату получает университет Вашингтона) Pulse Therapeutics (акционер; стартап, на данный момент продукты не выведены на рынок)
Steve Goode	Сосудистый институт Шеффилда, Великобритания	3 (соруководство), 5, 11	Boston Scientific (член консультативного научного комитета) Роялти от Vascular Solutions
Bruce Gray	Greenville Health Systems, США	5, 10	Национальный регистр сердечно-сосудистых данных (комитет регистра вмешательств на периферических сосудах)
Wei Guo		1, 6, 10	
Prem Chand Gupta	Больница, Банджара Хиллс, Хайдарабад, Индия	2, 10	Нет
Robert Hinchliffe	Бристольский университет, Великобритания	2 (соруководство), 8, 11	Нефинансируемый член руководящего комитета рандомизированного клинического исследования стволовых клеток для лечения критической ишемии конечности (исследование PACE, Pluristem Therapeutics, Inc)
Prasad Jetty	Отделение сосудистой и эндоваскулярной хирургии, больница Оттавы и университет Оттавы, Оттава, Канада	10	Нет
Kimihiko Komori	Медицинская школа Нагойского университета, Япония	2, 6	Нет

Автор	Принадлежность	Раздел	Конфликт интересов
Lawrence Lavery	Юго-западный медицинский центр, США	3, 8	Исследовательский грант, главный консультант: Aplion Medical Users, Harbor MedTech, Boehringer Ingelheim, Medline Industries Бюро докладчиков: Osiris, Integr, Smith-Nephew
Wei Liang	Больница Рендзи, медицинская школа, Шанхайский университет транспорта, Китай	1, 9	Нет
Robert Lookstein	Отделение сосудистых и радиологических вмешательств, медицинская школа Икана медицинского центра Маунт-Синай	6	Boston Scientific (консультант и член консультативного совета) Medtronic (консультант и член консультативного совета) BTG (консультант) Gore (консультант)
Matthew Menard	Женская больница Бригхэма	11 (соруководство)	Janssen (консультативный научный комитет) Aralez Pharmaceuticals, Inc (консультативный научный комитет)
Sanjay Misra	Клиника Майо, США	3	FLEXSTENT DSMB член совета COVR (медицинский консультативный комитет) Патент от Bergheim Ingersoll
Tetsuro Miyata	Больница Санно и медицинский центр Санно, Япония	1, 8	Kaken Pharmaceutical Co, LtdAstellas Pharma Inc, Taisho Toyama Pharmaceutical CoLtd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co, Amgen Astellas BioPharma KK, Daiichi Sankyo Co, Ltd, Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Pfizer Inc, Nippon Shinyaku Co, Ltd, LeMaitre Vascular GK, Cardinal Health Japan, Bristol-Myers Squibb, W. L. Gore & Associates, Toray Industries, Inc, Bayer Yakuhin, Ltd, Mochida Pharmaceutical Co, Ltd (бюро докладчиков)
Greg Moneta	Орегонский университет здоровья и науки	1, 2, 10 (соруководство)	Нет
Jose Antonio Munoa Prado	Клиника Венарт, Мексика	6	Нет
Alberto Munoz	Колумбийский национальный университет, Колумбия	3, 6	Pint Pharma (бюро докладчиков)
Juan Esteban Paolini	Городской санаторий доктора Хулио Мендеса, Университет Буэнос-Айреса, Аргентина	6, 7	Нет

Автор	Принадлежность	Раздел	Конфликт интересов
Manesh Patel	Подразделение кардиологии, система здравоохранения университета Дьюка	5, 11	Исследовательские гранты: AstraZeneca, Bayer, Janssen, Medtronic, Procyron, Heartflow, NIH; Консультативный комитет/Консультант: Bayer, Janssen, and Amgen
Frank Pomposelli	Медицинский центр святой Елизаветы, США	5, 6	Cruzar Medical (консультант)
Richard Powell	Медицинский центр Дартмут-Хитчкок, США	8 (соруководство), 11	Anges (консультант)
Peter Robless	Больница Маунт Элизабет, Сингапур	4, 7	Нет
Lee Rogers	Американский центр профилактики ампутаций, США	12	RestorixHealth, Inc (консультант) Advanced Tissue, LLC (консультант)
Andres Schanzer	Массачусетский университет, США	3, 4	Cook Medical (инспектор)
Peter Schneider	Больница Кайзера в Гонолулу и Гавайи, постоянная медицинская группа, США	5 (соруководство), 6, 10	Главный врач Intact Vascular and Cagent Cook Medical (небольшие роялти) Участие в исследовании, спонсируемом Gore, Silk Road Medical, Medtronic, Boston Scientific (личные финансовые отношения отсутствуют)
Spence Taylor	Медицинский центр Гринвилл/Медицинская школа Гринвилл, США	9	Нет
Melina Vega De Ceniga	Больница Галдакао-Усансоло, Бискайя, Испания	7 (соруководство), 11	Нет
Martin Veller	Университет Витватерсранд, Йоханнесбург, Южная Африка	2, 9	Bayer (гонорар)
Frank Vermassen	Университетская больница Гент, Бельгия	6, 10	Лектор для Medtronic, Abbott Vascular, Bard, Terumo, Boston Scientific, Philips Консультант для Medtronic, Terumo, Boston Scientific, Philips
Jinsong Wang	Первая аффилированная больница, университет Сунь Ятсен, Гуанчжоу, Китай	2, 3, 8	Нет
Shenming Wang	Первая аффилированная больница, университет Сунь Ятсен, Гуанчжоу, Китай	2, 3, 8	Gore, Bayer (консультант)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК / АНК — ампутация выше колена / ампутация ниже колена
 АП — аорто-подвздошный
 БП — бедренно-подколенный
 БПВ — большая подкожная вена
 ВБА — выживаемость без ампутации
 ГАБ — глубокая артерия бедра
 ГБО — гипербарическая оксигенация
 ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия
 ДИ — доверительный интервал
 ДС — дуплексное ультразвуковое сканирование
 ЗББА — задняя большеберцовая артерия
 ЗНСС — значимые неблагоприятные сердечно-сосудистые события
 ЗПА — заболевания периферических артерий
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМТ — индекс массы тела
 ИСЭ — исследования сравнительной эффективности
 КИНК — критическая ишемия нижней конечности
 КТ — компьютерная томография
 ЛД — давление на уровне лодыжки
 ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 МРЗС — Международное руководство по сосудистым заболеваниям
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НИСК — неблагоприятные ишемические события со стороны конечности
 НОР — научно обоснованная реваскуляризация
 НТН — непосредственная техническая неэффективность
 ОБА — общая бедренная артерия
 ОКА — оценка риска для пациента, классификация состояния конечности, анатомическая модель заболевания
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 ОПЭ — объективные показатели эффективности
 ОХ — общий холестерин
 ОШ — отношение шансов
 ПАБ — поверхностная артерия бедра
 ПББА — передняя большеберцовая артерия
 ПД — пальцевое давление
 ПИСП — показатели исходов, сообщаемые пациентами
 ППИ — пальце-плечевой индекс
 ППСК — предполагаемая проходимость сосудов конечности
 ПС — поясничная симпатэктомия
 ПСК — проходимость сосудов конечности
 ПСС — пиковая систолическая скорость
 ПХ — перемежающаяся хромота
 РКИ — рандомизированные клинические исследования
 СВД — страны с высоким уровнем доходов
 СНСД — страны с низким уровнем доходов
 СД — сахарный диабет
 СДС — синдром диабетической стопы
 ССМ — стимуляция спинного мозга
 ССЗ — сердечно-сосудистая заболеваемость
 $TcPO_2$ — чрескожное напряжение кислорода (транскutánная оксиметрия)
 ТСХПН — терминальная стадия почечной недостаточности
 ФРГ — фактор роста гепатоцитов
 ФРФ — фактор роста фибробластов
 ХИУПК — хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности
 ХПН — хроническая почечная недостаточность
 ЦСА — цифровая субтракционная ангиография
 ЦПР — целевой путь реваскуляризации

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цели

Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК), представляет собой конечную стадию заболевания периферических артерий (ЗПА) и получает все более широкое распространение среди пациентов во всем мире, увеличивая расходы здравоохранения на их лечение¹. ХИУПК — это коморбидное заболевание, которое характеризуется достаточно высокой смертностью, потерей конечности, хроническим болевым синдромом и сниженным качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья. К лечению пациента с ХИУПК привлекается много специалистов, но, несмотря на это, отсутствие осведомленности населения и трудности диагностики на ранней стадии остаются основными препятствиями на пути успешного лечения. Различия в сложившейся практике довольно высоки, чем объясняется отсутствие единых методов лечения и, соответственно, единых клинических результатов. Например, результаты исследования, проводимого в США, показывают, что многим пациентам не выполняется ангиография до высокой ампутации конечности². Данные этого же исследования также говорят о значительных отличиях в применении открытых или эндоваскулярных хирургических вмешательств в зависимости от региона страны и центра². Более дорогостоящее (и более инвазивное) лечение не обязательно приводит к лучшему клиническому исходу³. Проблема заключается в отсутствии единого определения клинических стадий заболевания и ключевых, ориентированных на пациента результатов, все это приводит к неполной картине эпидемиологии ХИУПК и ограниченной доказательной базе, которая могла бы лечь в основу ежедневной медицинской практики.

В то же время стоит отметить, что сегодня очень быстро развиваются методы диагностики, разрабатываются новые устройства, лекарственные препараты и биопрепараты, которые открывают новые возможности для лечения и удовлетворения потребностей этой уязвимой группы населения. При запросе на ресурсе PubMed термина «критическая ишемия нижних конечностей»

находятся более 5000 статей с упоминанием этого заболевания, причем заметно, что переломный момент пришелся как раз на новое тысячелетие, что демонстрирует всплеск интереса к этой патологии. В связи с этим необходимо установить научно-ориентированный подход в этой изменяющейся области. Основной причиной для создания этого Международного руководства по лечению ХИУПК и стала эта цепь взаимосвязанных факторов и признание того, что заболевание оказывает все большее влияние на здоровье населения и социально-экономическую обстановку во всех странах. Сосудистые специалисты играют ведущую роль в лечении ХИУПК.

Так, в 2013 году, когда несколько ведущих научных обществ сосудистых специалистов решили запустить инициативную программу по разработке Международного руководства по сосудистым заболеваниям (MPC3), ХИУПК стала приоритетным направлением. Основная цель этого руководства — улучшение качества лечения всех пациентов с ХИУПК, а также лиц, относящихся к группе риска. Еще одна цель — определить ключевые приоритеты для базовых, практических клинических исследований, а также исследований в сфере организации здравоохранения, чтобы быстрее достигнуть поставленных целей.

Структура международных рекомендаций по сосудистым заболеваниям

Три главных международных сообщества сосудистых хирургов — Европейское общество сосудистых хирургов (ESVS), Общество сосудистой хирургии (SVS) и Мировая федерация обществ сосудистой хирургии (WFVS) — также приложили свои усилия в разработку MPC3. ESVS представляло национальные общества из Европы, SVS представляло национальные, региональные и местные сосудистые общества в Северной Америке. WFVS представляло большое количество неевропейских и неамериканских обществ сосудистых хирургов со всего мира, среди которых Австралийское и Новозеландское общество сосудистой хирургии, Японское общество сосудистой хирургии и Сосудистое общество Индии, Сосудистое

общество Южной Африки, Азиатское общество сосудистой хирургии и Латиноамериканское общество сосудистой хирургии и ангиологии (это не полный список). Главные спонсоры инициативы (ESVS, SVS и WFVS) разработали организационную структуру, политику по вопросам конфликта интересов и обеспечили финансовую поддержку программы МРСЗ. Вся финансовая поддержка МРСЗ осуществлялась непосредственно за счет обществ-спонсоров и без прямого участия представителей производителей или внешних партнеров. Представителей трех лидирующих обществ попросили стать со-редакторами и членами Руководящего комитета, чтобы контролировать все аспекты проекта и управлять всем последующим общением. Контроль со стороны обществ был ограничен бюджетом и административными моментами, например, политикой обязательного просмотра документов перед тем, как они попадут в итоговое руководство и станут всем доступны. Руководящий комитет организовал большую и многопрофильную группу специалистов для написания материалов; разработал рамки проекта и краткие сводки по руководству; определил приоритетные вопросы для экспертов; и участвовал в написании статей, поиске консенсуса по спорным вопросам и в редактировании документа.

Политика конфликта интересов

Основной задачей при создании МРСЗ было создание продуманного и практичного подхода к конфликту интересов, чтобы эксперты в своей области могли работать над руководством объективно. Центральным элементом в этом процессе стал вопрос о полном раскрытии информации и ограничениях относительно финансовых отношений членов авторской группы, Руководящего комитета и соавторов. Полное описание политики в области конфликта интересов представлено в начале приложения. Руководящий комитет собрал и обновил финансовую информацию по всем соавторам. Более подробная информация по соавторам представлена в Таблице в самом начале данного руководства.

Руководители и авторская группа

Соавторы и Руководящий комитет были выбраны тремя главными спонсирующими об-

ществами. Была поставлена задача набрать междисциплинарную международную группу авторитетных экспертов. Всего в авторскую группу входило 58 человек из 24 стран и 6 континентов. В группу вошли специалисты по сосудистой хирургии, интервенционной кардиологии и радиологии, ангиологии, эпидемиологии, подологи и ортопеды, а также методист с опытом работы в разработке руководств. Каждый из авторов отвечал за конкретный раздел и все вместе они формировали обзор готового руководства.

Методология

Руководящий комитет написал оглавление с разделами. Были сформулированы краткие описания задач и содержания каждого раздела. Для работы над каждым разделом выбрано два автора для совместной работы. Авторы общались непосредственно с Руководящим комитетом по вопросу о том, как проходит работа над руководством и, при необходимости, по вопросу пересмотра и исправления текста. Все авторы каждого раздела просматривали и давали одобрение окончательным версиям текста, прежде чем было собрано все руководство в целом. Руководящий комитет внимательно изучил состояние доказательной базы в изучаемой области, в том числе, доказательства, предоставленные участвующими обществами, и определял необходимость дополнительного пересмотра текстов и их исправления. Материалы направлялись в стороннюю группу (Mayo Clinic Evidence-Based Practice Research Program), где провели четыре систематических обзора, объединяющих данные рандомизированных и нерандомизированных исследований⁴⁻⁷. Эти обзоры проверялись коллегами и затем публиковались в *Journal Vascular Surgery*. Одна из публикаций представлена в приложении к этому документу⁷.

Согласованность действий во время всего процесса обеспечивалась конфиденциальной перепиской посредством электронных устройств, проведением телеконференций и личных встреч Руководящего комитета с членами авторской группы. Применялась система GRADE (система оценки, разработки и изучения рекомендаций) для опреде-

ления уровня доказательности и степени убедительности рекомендаций⁸. Сильная (степень 1) рекомендация подразумевает, что разработчики руководства уверены в балансе пользы и вреда, и что данную рекомендацию можно применять к большинству пациентов. Условная (степень 2) рекомендация подразумевает меньшую уверенность и указывает на то, что будет разумно принимать разные действия для разных пациентов. Разработчики руководства использовали глагол в повелительном наклонении для настоячивых рекомендаций и использовали слово «рассмотреть», чтобы указать на условную рекомендацию. Уровень доказательности для каждой рекомендации классифицировался на высокий (А), средний (В) и низкий (С). В руководство также вошли рекомендации по надлежащей практике. Эти рекомендации не подкреплены никакими оценками степени убедительности или прямыми доказательствами. Они основаны на косвенных доказательствах, и польза от соблюдения таких рекомендаций должна превышать возможный вред. Рекомендации по надлежащей практике были включены в руководство для того чтобы привлечь внимание и напомнить об известных и непротиворечивых хирургических принципах или стандартах медицинской помощи. Например, существует надлежащая практика детального изучения истории болезни и осмотра пациентов с ХИУПК⁹.

Целевая популяция

Целевая популяция пациентов включает в себя взрослых людей с ХИУПК, определяемых как пациентов с документированными заболеваниями периферических артерий (ЗПА) и одним из следующих клинических симптомов или признаков:

- ишемическая боль в состоянии покоя с подтверждающими исследованиями нарушенной гемодинамики;
- язва, обусловленная синдромом диабетической стопы (СДС) или язва нижних конечностей любой этиологии, не заживающая не менее 2 недель;
- гангрена, затрагивающая любую часть нижней конечности и стопы.

Специально исключались пациенты с венозными язвами, травматическими поврежде-

ниями, острой ишемией конечностей (симптомы наблюдаются менее 2-х недель), эмболиями и неатеросклеротическими хроническими сосудистыми заболеваниями нижних конечностей (васкулит, облитерирующий тромбангиит и артериит, вызванный радиационным поражением).

Целевая аудитория

Первичная целевая аудитория этого руководства — все врачи, которые непосредственно участвуют в лечении пациентов с ХИУПК, в том числе хирурги (сосудистые, общего профиля, пластические, хирургии-ортопеды), специалисты по инвазивным процедурам (радиологи, кардиологи), подологи, специалисты по лечению ран, реабилитологи, ортопеды физиотерапевты, а также преподаватели этих медицинских дисциплин. Вторичная целевая аудитория включает в себя терапевтов, врачей-специалистов, медсестер и других врачей, которые работают с населением группы риска и должны своевременно направлять на соответствующее лечение пациентов с подозрением на ХИУПК. Еще одна группа лиц, которым может быть полезно данное руководство, — это третьи лица, имеющие влияние на то, как проводится лечение пациентов с ХИУПК, в том числе государственные учреждения, финансирующая сторона (спонсоры), ведущие лица в индустрии, исследователи и исследовательские организации.

ХИУПК: новая парадигма в лечении и исследовании

Данное клиническое руководство ставит своей задачей поиск и создание новой концептуальной модели лечения ХИУПК. Руководство включает в себя номенклатуру, описание стадий заболевания и платформу для научно обоснованной реваскуляризации (НОР), что поможет далее развивать и улучшать качество работы в этой области. Краткое введение к основным составляющим руководства представлено ниже.

Номенклатура. Единая номенклатура содержательного характера имеет важнейшее значение для оценки доказательств и направляет будущие исследования в

правильное русло. В связи с этим, в MPC3 применяется термин **ХИУПК** для описания группы пациентов с прогрессирующей ишемией нижних конечностей, ранами, нейропатией и инфекциями, то есть теми показателями, с которыми таких пациентов направляют на консультацию и лечение к сосудистым специалистам. Ранее используемые термины «критическая» и «тяжелая» ишемия нижних конечностей означали конкретные гемодинамические нарушения, но не охватывали весь спектр и взаимосвязь компонентов, не связанных напрямую с ишемией, но играющих огромную роль в высокой ампутации конечности и длительной инвалидизации. Эта проблема более детально освещена в Разделе 1 MPC3.

Стадии ХИУПК. Работа над описанием стадий ХИУПК обязательна для дизайна клинических исследований, проведения сравнительных исследований эффективности, определения основных пробелов в знаниях и разработки эффективных алгоритмов лечения. ХИУПК имеет несколько клинческих степеней тяжести (угроза ампутации конечности) и представляет сложность с анатомической точки зрения. MPC3 предлагает Систему классификации угрозы потери нижней конечности (Lower Extremity Threatened Limb Classification)¹⁰, разработанную Обществом сосудистых хирургов (SVS), как предпочтительную систему классификации стадий ХИУПК. Эта система более подробно обсуждается в Разделе 1 и других соответствующих разделах документа.

Научно обоснованная реваскуляризация и концепция PLAN. MPC3 призывает использовать научно обоснованную реваскуляризацию (НОР) в отношении ХИУПК, с целью улучшения качества лечения сосудистых заболеваний и сведения к минимуму расхождений в лечении и клинических исходах заболевания. Однако, существующая база данных по НОР несовершенна по многим причинам. В области НОР проводилось мало рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) хорошего качества или исследований сравнительной эффективности (ИСЭ). Эта проблема остается по-преж-

нему актуальной и требует поддержки со стороны организаций здравоохранения, спонсоров, специалистов в индустрии, профессиональных организаций и исследовательских фондов. Авторская группа приняла все усилия, чтобы найти наилучшие доступные доказательства, разработать единые согласованные рекомендации и в то же время заложить основу для лечения, основанного на пациентоориентированном подходе и всесторонней оценке состояния конечности, а не на преобладающей в этой области терминологии, описывающей повреждения органов и тканей.

Концепция PLAN (OKA – оценка риска для пациента, классификация состояния конечности, анатомическая модель заболевания) в отношении НОР (раздел 6) делает акцент на структуризацию лечения с учетом риска для пациента, состояния конечности и анатомического паттерна заболевания, причем именно в такой последовательности. Авторы полагают, что такое распределение на три независимых вертикали имеет важное клиническое значение и несет фундаментальную значимость для улучшения доказательности и обеспечения научно обоснованной реваскуляризации для пациентов с ХИУПК. Дальнейшее развитие этого подхода требует проведения валидации и разработки инструментов для точного определения рисков пациента, классификации состояния конечности и анатомической модели заболевания, о чем подробно говорится в этом документе.

Глобальная система оценки характера поражения артерий конечности (GLASS – Global Limb Anatomic Staging System). Предложена новая анатомическая схема оценки поражений артерий конечности с угрозой ампутации. Наиболее распространенные системы классификации ЗПА основаны на степени поражения артериального сегмента¹¹ или общей тяжести заболевания¹², но они не учитывают общую модель заболевания и признаки, характерные для большинства пациентов с ХИУПК. Успешная реваскуляризация пациентов с ХИУПК, особенно при наличии потери ткани, почти всегда требует восстановления крово-

тока на стопе. Стоит также отметить, что отсутствует общее понимание о взаимоотношениях между паттернами заболевания, восстановлением гемодинамики после лечения, длительностью анатомической проходимости артерий, клинической стадией и исходами, что создает определенные препятствия в этой области. В связи с этим, был разработан новый подход для принятия эффективных клинических решений в отношении пациентов с ХИУПК. Этот подход получил название Глобальной системы оценки характера поражения артерий конечности (GLASS) (см. Раздел 5). Для того чтобы этот подход приносил максимальную практическую пользу, он включает в себя ряд исходных предположений, позволяющих избежать чрезмерной сложности, поэтому GLASS можно использовать в повседневной клинической практике и в будущих исследованиях.

GLASS включает в себя две новых и важных концепции: целевой путь реваскуляризации (ЦПР) и предполагаемая проходимость сосудов конечности (ППСК, *estimated limb-based patency*). На основании результатов ангиографии, хирурги и интервенционисты определяют ЦПР как «оптимальный артериальный путь для восстановления кровотока в артериях голени и стопы». Лечащий врач определяет ЦПР как «менее пораженный путь или путь, по которому кровотока идет к пораженному ангиосому». ППСК определяется как «поддержание кровотока через ЦПР, от паховой области к стопе». АПМ позволяет проводить прямые сравнения анатомических результатов разных стратегий реваскуляризации среди пациентов с ХИУПК. Бедренно-подколенные (БП) сегменты артерий и конечные ветви подколенной артерии (КВПА) классифицируются по шкале от 0 до 4. Используя матрицу, основанную на модели консенсуса, эти сегментарные оценки объединяют в три общих стадии GLASS состояния конечности (I-III).

GLASS также предлагает упрощенный подход к поражениям аортоподвздошного сегмента, дихотомическое деление тяжелых форм кальциноза в этом сегменте и

простую классификацию поражений артерий стопы. Стадии по GLASS (I – III) определяются на основе ожидаемого технического успеха и проходимости артерий после эндоваскулярного вмешательства на артериях ниже паховой связки и отражают общую сложность заболевания в контексте АПМ.

Достижение консенсуса в области разработки и определения стадий GLASS осуществлялось систематическим обзором результатов реваскуляризации у пациентов с ХИУПК⁷. Таким образом, стадии I – III по GLASS коррелируют с низкой, средней или высокой сложностью моделей поражений артерий ниже паховой связки и ожидается корреляция с непосредственным техническим успехом и ППСК в течение одного года после эндоваскулярного вмешательства. Актуальность стадий GLASS для разных клинических сценариев интегрирована в концепцию ОКА для принятия решений. GLASS разрабатывалась с намерением дальнейшей доработки, повторной классификации и валидации, основанной на данных проспективных исследований. В ближайшее время будет разработано мобильное приложение, благодаря которому можно будет быстро оценить стадию заболевания по GLASS на основании ангиографических снимков в режиме реального времени.

Конечные точки и дизайн клинического исследования. О существующих ограничениях доказательной базы для ХИУПК было хорошо известно во время разработки MPC3. Для того чтобы добиться развития в данной области медицины, очень важно достичь консенсуса в отношении ключевых результатов с учетом пациентоориентированных конечных точек. Предполагается, что проводимые на данный момент РКИ, сравнивающие шунтирование и ангиопластику при тяжелой ишемии конечности (BASIL-2), баллонную ангиопластику и стентирование при тяжелой ишемии конечности (BASIL-3), эндоваскулярные и открытые хирургические вмешательства для лечения пациентов с критической ишемией конечностей (BEST-CLI), позволят вывести лечение ХИУПК на новый уровень¹³⁻¹⁵. Стоит отметить, что усилия, прилагаемые в рамках этих иссле-

дований, во многом перекликаются.¹³⁻¹⁵ В разделе 11 Руководства эта важная тема освещается более подробно, даются конкретные рекомендации для дальнейших исследований и разработки дизайна РКИ.

Междисциплинарная команда. В последнее время все чаще признается значимость многодисциплинарных и междисциплинарных команд, принимающих участие в лечении пациентов с ХИУПК для оптимизации клинических результатов. Отмечаются значительные различия таких команд в разных центрах и регионах, однако требуются определенный набор необходимых навыков, знания, оборудование и ресурсы для создания научно-инновационного центра по лечению ХИУПК. В разделе 12 Руководства эта тема освещается более подробно.

Распространение, применение на практике и последующий пересмотр Руководства. Применение рекомендаций экспертов на практике представляет собой главное препятствие для доказательной медицины. Это можно объяснить самыми разными причинами, среди которых недостаточно эффективное общение между врачом и пациентом, отсутствие консенсуса, экономические конфликты и ограниченные ресурсы. В связи с тем, что МРСЗ разрабатывалось в международном масштабе, возникла необходимость изучить различия в медицинской практике, ресурсах, а также выявить потенциальные барьеры на пути к внедрению рекомендаций в разных странах мира (Раздел 13). Планируется, что распространение Руководства через спонсорские общества будет осуществляться посредством печатных средств массовой информации, Интернета и социальных сетей, мобильных приложений и непосредственного представления

Руководства на национальных и региональных встречах. Внедрение предлагаемых систем классификации и конечных точек в национальные и многонациональные регистры существенно облегчит использование и дальнейшую доработку Руководства. Ожидается, что МРСЗ будет переведено на другие наиболее распространенные языки мира. Практические рекомендации необходимо периодически пересматривать и обновлять, чтобы сохранить их актуальность и доказательность. Текущие РКИ и проспективные когортные исследования уже в ближайшие несколько лет представят важнейшие новые данные в области лечения ХИУПК. Спонсорские общества признают важность контроля над этими практическими рекомендациями, по мере того как будут появляться новые доказательства, а также в рамках запланированного периодического пересмотра.

Вспомогательные материалы. Научно обоснованные рекомендации, представленные в этом Руководстве, подтверждаются ссылками на вспомогательные материалы. Краткое обобщение результатов исследований, поддерживающих каждую рекомендацию, представлено в Таблице (доступно только онлайн).

Опубликована и представлена в приложении к Руководству научная статья, обобщающая результаты реваскуляризации среди пациентов с ХИУПК⁷. Статья прошла независимую проверку Журналом сосудистой хирургии. Онлайн также представлены вспомогательные таблицы, обобщающие источники отдельных исследований и различные результаты ([https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(18\)30854-1/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(18)30854-1/fulltext))

ОБОБЩЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рекомендация		Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
1. Определения и номенклатура				
1.1	Использовать объективные исследования гемодинамики для определения наличия ишемии и степени ее тяжести у пациентов с подозрениями на ХИУПК.	1 (сильная)	C (низкий)	De Graaf ¹⁶ , 2003 Brownrigg ¹⁷ , 2016 Wang ¹⁸ , 2016
1.2	Использовать систему классификации поражения нижних конечностей с угрозой потери (а именно, классификация WIfI, предложенная SVS), которая оценивает глубину раны, степень ишемии, выраженность инфекционного процесса, с целью управления процессом лечения пациентов с подозрениями на ХИУПК.	1 (сильная)	C (низкий)	См. таблицу 1.2 в полной версии Руководства
2. Глобальная эпидемиология и факторы риска для ХИУПК				
Нет рекомендаций				
3. Диагноз и оценка характера поражения артерий конечности при ХИУПК				
3.1	Детально изучить анамнез для определения симптомов, истории болезни и сердечно-сосудистых рисков у всех пациентов с подозрениями на ХИУПК.		Правила надлежащей практики	
3.2	Провести полное физикальное обследование сердечно-сосудистой системы пациентов с подозрениями на ХИУПК.		Правила надлежащей практики	
3.3	Провести полное исследование стопы, в том числе оценка нейропатии и зондирование кости при открытых язвах у пациентов с потерей тканей на стопе и подозрением на ХИУПК.		Правила надлежащей практики	
3.4	Провести измерение давления на уровне лодыжки (ЛД) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в качестве неинвазивных тестов для пациентов с подозрениями на ХИУПК.	1 (сильная)	B (умеренный)	Lijmer ¹⁹ , 1996 Dachun ²⁰ , 2010
3.5	Измерение ЛД и ЛПИ у всех пациентов с подозрениями на ХИУПК и потерей ткани (Рис. 3.1 в полной версии Руководства).	1 (сильная)	B (умеренный)	Aboyans ²¹ , 2008 Salaun ²² , 2018
3.6	Рассмотреть возможность применения альтернативных методов неинвазивной оценки перфузии, в том числе плетизмографии, транскутанной оксиметрии или кожного перфузионного давления, в случае, если невозможно оценить показатели давления, индексы и кривые на лодыжке и пальцах стопы.	2 (слабая)	C (низкий)	Aboyans ²¹ , 2008 Shirasu ²³ , 2016 Salaun ²² , 2018
3.7	Рассмотреть дуплексное сканирование, как метод сосудистой визуализации первой линии у пациентов с подозрениями на ХИУПК.	2 (слабая)	B (умеренный)	Hingorani ²⁴ , 2008
3.8	Рассмотреть неинвазивные методы сосудистой визуализации (дуплексное сканирование, КТ-ангиографию, МР-ангиографию), если возможно, до проведения инвазивной (катетерной) ангиографии пациентам с подозрениями на ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	2 (слабая)	B (умеренный)	Larch ²⁵ , 1997 Adriaensen ²⁶ , 2004 Hingorani ²⁷ , 2004 Collins ²⁸ , 2007 Hingorani ²⁴ , 2008 Met ²⁹ , 2009
3.9	Получить ангиограммы нижней конечности высокого качества (метод и техника визуализации определяются доступностью оборудования и компетентностью специалистов на локальном уровне). Должны быть сделаны ангиограммы на уровне лодыжки и стопы всем пациентам с подозрением на ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.		Правила надлежащей практики	

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
4. Лечение				
4.1	Определять факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у всех пациентов с подозрением на ХИУПК.	1 (сильная)	В (умеренный)	I.C.A.I. Group ³⁰ , 1997
4.2	Воздействовать на все модифицируемые факторы риска до рекомендованных уровней у всех пациентов с подозрением на ХИУПК.	1 (сильная)	В (умеренный)	Armstrong ³¹ , 2014 Faglia ³² , 2014
4.3	Проводить лечение всех пациентов с ХИУПК антитромбоцитарными препаратами.	1 (сильная)	А (высокий)	Коллаборация исследователей антитромбоцитарных препаратов ³³ , 2002 Коллаборация исследователей антитромбоцитарных препаратов ³⁴ , 2009
4.4	Рассмотреть возможность применения препарата клопидогрел в качестве препарата выбора для антитромбоцитарной монотерапии у пациентов с ХИУПК.	2 (слабая)	В (умеренный)	CAPRIE ³⁵ , 1996 Hiatt ³⁶ , 2017
4.5	Рассмотреть возможность применения аспирина в низкой дозировке и препарата ривароксабан 2.5 мг 2 раза в день с целью снижения частоты неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности (НИСК) и сердечно-сосудистых рисков для пациентов с ХИУПК.	2 (слабая)	В (умеренный)	Anand ³⁷ , 2018
4.6	Не использовать антагонисты витамина К для лечения атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	В (умеренный)	Anand ³⁸ , 2007
4.7	Применять средне- или высокоинтенсивную терапию статинами для снижения общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	А (высокий)	Leng ³⁹ , 2000 Совместная исследовательская группа по защите сердца ⁴⁰ , 2002 Meade ⁴¹ , 2002 Aung ⁴² , 2007 Mills ⁴³ , 2011 Rodriguez ⁴⁴ , 2017
4.8	Контролировать артериальную гипертензию на уровне <140 мм рт. ст. (систолическое давление) и <90 мм рт. ст. (диастолическое давление) у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	В (умеренный)	Исследовательская группа ACCORD ⁴⁵ , 2010 Bavry ⁴⁶ , 2010 Wright ⁴⁷ , 2015 (SPRINT) Moise ⁴⁸ , 2016
4.9	Рассмотреть возможность контроля гликемии при СД 2 типа у пациентов с ХИУПК для достижения целевого уровня гемоглобина A1c < 7% (53 ммоль/л) [рекомендация Международной федерации клинической биохимии].	2 (слабая)	В (умеренный)	Selvin ⁴⁹ , 2004 Nathan ⁵⁰ , 2005 van Dieren ⁵¹ , 2014 Fox ⁵² , 2015 Американская диабетическая ассоциация ⁵³ , 2018
4.10	Применять метформин в качестве гипогликемического препарата первой линии для пациентов с СД 2 типа и ХИУПК.	1 (сильная)	А (высокий)	Palmer ⁵⁴ , 2016
4.11	Рассмотреть возможность отмены приема метформина непосредственно до и в течение 24-48 часов после введения йодсодержащего контрастного вещества пациентам с сахарным диабетом, особенно если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1.73 м ² .	2 (слабая)	С (низкий)	Nawaz ⁵⁵ , 1998 Goergen ⁵⁶ , 2010 Stacul ⁵⁷ , 2011

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
4.12	Предлагать методы, помогающие бросить курить (фармакотерапия, психологическая консультация или модификация поведения) всем курящим пациентам с ХИУПК.	1 (сильная)	A (высокий)	Dagenais ⁵⁸ , 2005 Athyros ⁵⁹ , 2013 Blomster ⁶⁰ , 2016
4.13	Спрашивать курящих пациентов и бывших курильщиков о том, продолжают ли они курить, при каждом посещении.	1 (сильная)	A (высокий)	Kondo ⁶¹ , 2011 Newhall ⁶² , 2017
4.14	Назначать анальгетики в соответствующей дозировке пациентам с ХИУПК, испытывающим боль в покое в нижней конечности и стопе до разрешения болей после реваскуляризации.		Правила надлежащей практики	
4.15	Применять парацетамол (ацетаминофен) в комбинации с опиоидами для обезболивания у пациентов с ХИУПК и хроническим выраженным болевым синдромом.		Правила надлежащей практики	
5. Глобальная система оценки характера поражения артерий конечности (GLASS) для ХИУПК				
5.1	Использовать интегрированную анатомическую систему характеристики поражения (а именно, GLASS) для определения сложности пути реваскуляризации (ПР) и обеспечения научно обоснованной реваскуляризации (НОР) у пациентов с ХИУПК.		Правила надлежащей практики	
6. Стратегии для НОР				
6.1	Направлять всех пациентов с подозрениями на ХИУПК к сосудистым специалистам для решения вопроса о сохранении конечности, кроме случаев, когда высокая ампутация конечности необходима по жизненным показаниям.		Правила надлежащей практики	
6.2	Предложить первичную ампутацию или паллиативную помощь пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, плохим функциональным статусом (т.н. некурабельные пациенты) или в случае невозможности сохранения конечности после принятия совместного решения.		Правила надлежащей практики	
6.3	Оценить перипроцедурный риск и предполагаемую продолжительность жизни пациентов с ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	1 (сильная)	C (низкий)	
6.4	Определить хирургический риск пациента с ХИУПК как средний, если ожидаемая перипроцедурная летальность <5% и ожидаемая 2-летняя выживаемость >50%.	2 (слабая)	C (низкий)	Biancari ⁶³ , 2007 Schanzer ⁶⁴ , 2008 Bradbury ⁶⁵ , 2010 Meltzer ⁶⁶ , 2013 Simons ⁶⁷ , 2016
6.5	Определить хирургический риск пациента с ХИУПК как высокий, если ожидаемая перипроцедурная летальность ≥5% и ожидаемая 2-летняя выживаемость ≤50%.	2 (слабая)	C (низкий)	
6.6	Использовать систему классификации степеней поражения нижней конечности с угрозой жизнеспособности (а именно, классификация Wlfl) для всех пациентов с ХИУПК, если есть возможность сохранения конечности.	1 (сильная)	C (низкий)	Cull ⁶⁸ , 2014 Zhan ⁶⁹ , 2015 Causey ⁷⁰ , 2016 Darling ⁷¹ , 2016 Robinson ⁷² , 2017
6.7	Провести срочную хирургическую санацию и обработку раны (в том числе, малую ампутацию при необходимости), и начать лечение антибиотиками всех пациентов с подозрениями на ХИУПК, глубокой язвой и влажной гангреной.		Правила надлежащей практики	

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
6.8	Повторить оценку конечности после хирургического дренирования и обработки раны, малой ампутации или коррекции поражений аорто-подвздошного сегмента (общая и глубокая артерия бедра) и до принятия решения относительно дальнейшего лечения.		Правила надлежащей практики	
6.9	Не проводить реваскуляризацию в отсутствии явно выраженной ишемии конечности (степень ишемии 0 по классификации Wifl); исключение составляют случаи локальной ишемии, когда можно предпринять меры в отношении отдельной области сниженной перфузии, сопровождающейся значительной потерей ткани (например, степень 2 или 3 по классификации Wifl), и если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащее лечение инфекции, уход за раной и ее разгрузку.		Правила надлежащей практики	
6.10	Не проводить реваскуляризацию при очень низкой степени риска со стороны раны (степень 1 по классификации Wifl), кроме случаев, когда рана прогрессирует или не уменьшается в размере на $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и ее разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	Sheehan ⁷³ , 2003 Cardinal ⁷⁴ , 2008 Lavery ⁷⁵ , 2008 Snyder ⁷⁶ , 2010
6.11	Предложить реваскуляризацию всем пациентам со средней степенью риска и дополнительными значимыми факторами, угрожающими потерей конечности (например, степень 4 по классификации Wifl) и значительным дефицитом перфузии (например, степень ишемии 2 и 3 по классификации Wifl).	1 (сильная)	C (низкий)	Abu Dabrh ⁵ , 2015
6.12	Рассмотреть возможность реваскуляризации пациентам со средней степенью риска и промежуточной стадией угрозы потери конечности (например, степень 2 и 3 по классификации Wifl) и значительным дефицитом перфузии (например, степень ишемии 2 и 3 по классификации Wifl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.13	Рассмотреть возможность реваскуляризации пациентам со средней степенью риска и высокой угрозой потери конечности (например, степень 4 по классификации Wifl) и умеренной ишемией (например, степень 1 по классификации Wifl).	2 (слабая)	C (низкий)	Zhan ⁶⁹ , 2015 Causey ⁷⁰ , 2016
6.14	Рассмотреть возможность реваскуляризации пациентам со средней степенью риска и промежуточной стадией угрозы потери конечности (например, степень 2 и 3 по классификации Wifl) и умеренной ишемией (например, степень 1 по классификации Wifl), если рана прогрессирует или не уменьшается в размере $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	Darling ⁷¹ , 2016 Robinson ⁷² , 2017
6.15	Получить ангиограммы голени и стопы высокого качества для оценки анатомии и составления плана необходимых процедур для пациентов с ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.		Правила надлежащей практики	

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
6.16	Использовать интегрированную анатомическую систему поражений конечности (а именно, GLASS) для определения анатомической модели заболевания и предпочтительным ЦПР у пациентов с ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.		Правила надлежащей практики	
6.17	Провести ультразвуковое дуплексное сканирование вен, если возможно, у всех пациентов с ХИУПК и показаниями к шунтированию.	1 (сильная)	C (низкий)	Seeger ⁷⁷ , 1987 Wengerter ⁷⁸ , 1990 Schanzer ⁷⁹ , 2007
6.18	Сканировать ипсилатеральную БПВ и малую подкожную вену для проведения шунтирования. Сканировать вены контралатеральной нижней конечности и обеих верхних конечностей, если ипсилатеральные вены отсутствуют или имеются в недостаточном количестве.		Правила надлежащей практики	
6.19	Не классифицировать пациента с ХИУПК как неподходящего кандидата для реваскуляризации без предварительной оценки визуализирующих исследований хорошего качества и клинической оценки квалифицированным сосудистым специалистом.		Правила надлежащей практики	
6.20	Если у пациента с ХИУПК присутствуют поражения путей притока и оттока, то первым этапом корректируют пути притока.		Правила надлежащей практики	
6.21	Решение об этапной или одномоментной комбинированной реваскуляризации в отношении коррекции путей притока и оттока принимается с учетом риска для пациента и степени тяжести угрозы потери конечности (классификация Wifl).	1 (сильная)	C (низкий)	
6.22	Корректировать поражения аорто-подвздошного сегмента у пациентов с ХИУПК с многоуровневым поражением и слабо выраженной ишемией (например, ишемия 1 степени по Wifl) или ограниченной потерей ткани (степень тяжести раны 0/1 по Wifl), а также при любых обстоятельствах, при которых баланс риск-польза от дополнительной реконструкции высокий или изначально неясный.	1 (сильная)	C (низкий)	Harward ⁸⁰ , 1995 Zukasas ⁸¹ , 1995
6.23	Провести повторную оценку конечности и повторить оценку гемодинамических показателей после проведения коррекции кровотока у пациентов с ХИУПК и поражения аорто-подвздошного сегмента и артерий ниже паховой связки.	1 (сильная)	C (низкий)	
6.24	Рассмотреть возможность одновременной реваскуляризации аорто-подвздошного сегмента и артерий ниже паховой связки пациентам с ХИУПК и высоким риском угрозы потери конечности (а именно, стадии 3 и 4 по классификации Wifl) или пациентам с тяжелой ишемией (например, стадии 2 и 3 по классификации Wifl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.25	Использовать эндоваскулярный подход к лечению ХИУПК пациентов со средним и тяжелым (например, стадия 1A по классификации GLASS) поражением аорто-подвздошного сегмента, в зависимости от ранее осуществленных вмешательств.	1 (сильная)	B (умеренный)	Jongkind ⁸² , 2010 Ye ⁸³ , 2011 Deloose ⁸⁴ , 2017

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
6.26	Рассмотреть возможность хирургической реконструкции для лечения пациентов с ХИУПК среднего риска и обширным поражением аорто-подвздошного сегмента (а именно, стадия II по классификации GLASS) или после неэффективного эндоваскулярного вмешательства.	2 (слабая)	C (низкий)	Ricco ⁸⁵ , 2008 Chiu ⁸⁶ , 2010 Indes ⁸⁷ , 2013
6.27	Провести открытую эндартерэктомию ОБА с последующей пластикой с переходом в ГБА или без нее пациентам с ХИУПК и с гемодинамически значимым поражением общей и глубокой бедренных артерий (стеноз >50%).	1 (сильная)	C (низкий)	Kang ⁸⁸ , 2008 Ballotta ⁸⁹ , 2010
6.28	Рассмотреть возможность гибридной процедуры, объединяющей открытую эндартерэктомию ОБА и эндоваскулярное лечение аорто-подвздошного сегмента с вовлечением ОБА (степень IV по классификации GLASS).	2 (слабая)	C (низкий)	Chang ⁹⁰ , 2008
6.29	Рассмотреть возможность эндоваскулярного лечения значимого поражения ОБА у некоторых пациентов с высоким риском или проблемной паховой областью (шрамы, ожирение и т. д.).	2 (слабая)	C (низкий)	Baumann ⁹¹ , 2011 Bonvini ⁹² , 2011 Gouëffic ⁹³ , 2017 Siracuse ⁹⁴ , 2017
6.30	Избегать стентирования ОБА и не имплантировать стенты в зону отхождения проходимой глубокой артерии бедра.	Правила надлежащей практики		
6.31	Корректировать гемодинамически значимое поражение проксимальной части глубокой артерии бедра (≥50%), если это технически выполнимо.	Правила надлежащей практики		
6.32	В случае наличия у пациента с ХИУПК поражений артерий ниже паховой связки, принимать решение о проведении эндоваскулярного вмешательства или открытого шунтирования с учетом степени тяжести угрозы конечности (по Wifl), анатомической модели заболевания (по GLASS) и доступности аутовены.	1 (сильная)	C (низкий)	Almasri ⁷ , 2018
6.33	Предложить эндоваскулярную реваскуляризацию, когда это технически выполнимо, для пациентов с высоким риском и высокой вероятностью угрозы потери конечности (а именно, стадия 4 по классификации Wifl) и значительным дефицитом перфузии (а именно, степени 2 и 3 по классификации Wifl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.34	Рассмотреть возможность эндоваскулярной реваскуляризации пациентам с высоким и промежуточным риском потери конечности (а именно, степени 2 и 3 по классификации Wifl) и значительным дефицитом перфузии (а именно, степени 2 и 3 по классификации Wifl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.35	Рассмотреть возможность эндоваскулярной реваскуляризации пациентам с высоким риском потери конечности (а именно, степень 4 по классификации Wifl) и умеренной ишемией (а именно, степень 1 по классификации Wifl), если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на ≥50% в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и ее разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	Abu Dabrh ⁵ , 2015 Zhan ⁶⁹ , 2015 Causey ⁷⁰ , 2016 Darling ⁷¹ , 2016 Robinson ⁷² , 2017

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
6.36	При наличии технической возможности рассмотреть выполнение эндоваскулярной реваскуляризации пациентам с высоким и промежуточным риском потери конечности (а именно, степени 2 и 3 по классификации Wifl) и умеренной ишемией (а именно, степень 1 по классификации Wifl), если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и хирургическую разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	
6.37	Рассмотреть возможность открытого хирургического вмешательства для некоторых пациентов с высоким риском и высокой степенью угрозы потери конечности (а именно, степени 2 и 3 по классификации Wifl), значительным дефицитом перфузии (ишемия 2 или 3 степени) и сложным поражением (а именно, стадия III по классификации GLASS) или после предыдущего неэффективного эндоваскулярного вмешательства с сохранением симптомов ХИУПК.	2 (слабая)	C (низкий)	
6.38	Рассмотреть возможность проведения реваскуляризации с учетом ангиосомальной концепции пациентам со значительной степенью тяжести раны (а именно, степени 3 и 4 по классификации Wifl), в частности, пациентам с поражением среднего и заднего отделов стопы и в случае, когда доступен соответствующий целевой путь реваскуляризации.	2 (слабая)	C (низкий)	Azuma ⁹⁵ , 2012 Sumpio ⁹⁶ , 2013 Biancari ⁹⁷ , 2014 Chae ⁹⁸ , 2016 Jongsma ⁹⁹ , 2017
6.39	При эндоваскулярных вмешательствах на бедренно-подколенном сегменте у пациентов с ХИУПК необходимо рассмотреть возможность применения дополнительных технологий к баллонной ангиопластике (например, стентирования – голометаллическими стентами или стентами с лекарственным покрытием), если наблюдается технически неудовлетворительный результат (остаточный стеноз или диссекция, ограничивающая кровоток) или в случае сложного поражения (например, БП поражение 2-4 степени по классификации GLASS).	2 (слабая)	B (умеренный)	Schillinger ¹⁰⁰ , 2006 Saxon ¹⁰¹ , 2008 Dake ¹⁰² , 2011 Rosenfield ¹⁰³ , 2015 Almasri ⁷ , 2018
6.40	Использовать аутовену как предпочтительный материал для шунтирования артерий ниже паховой связки у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	B (умеренный)	Almasri ⁷ , 2018
6.41	Избегать использования неаутогенных биологических тканей при шунтировании артерий ниже паховой связки, кроме случаев, когда нет возможности провести эндоваскулярное вмешательство и аутовена отсутствует.	2 (слабая)	C (низкий)	Almasri ⁷ , 2018
6.42	Провести интраоперационную визуализацию (ангиографию, дуплексное сканирование или и то, и другое) при завершении открытого шунтирования пациентам с ХИУПК и исправить значимые технические дефекты, если возможно, во время операции.	1 (сильная)	C (низкий)	Mills ¹⁰⁴ , 1992 Bandyk ¹⁰⁵ , 1994
7. Нереваскуляризационные методы лечения конечности				
7.1	Рассмотреть возможность стимуляции спинного мозга для снижения риска ампутации и уменьшения боли у некоторых пациентов (например, с болью в покое, незначительной потерей ткани), которым невозможна реваскуляризация.	2 (слабая)	B (умеренный)	Ubbink ¹⁰⁶ , 2013

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
7.2	Не применять поясничную симпатэктомию для сохранения конечности пациентам с ХИУПК, которым противопоказана реваскуляризация.	2 (слабая)	C (низкий)	Karanth, ¹⁰⁷ 2016
7.3	Рассмотреть возможность применения перемежающейся пневматической компрессии для некоторых пациентов (например, с болью в покое, незначительной потерей ткани), которым противопоказана реваскуляризация.	2 (слабая)	B (умеренный)	Abu Dabrh ⁴ , 2015
7.4	Не предлагать лечение простаноидами с целью сохранения конечности пациентам с ХИУПК. Рассмотреть такую возможность избирательно для некоторых пациентов с болью в покое или незначительной потерей ткани, которым противопоказана реваскуляризация.	2 (слабая)	B (умеренный)	Vietto ¹⁰⁸ , 2018
7.5	Не назначать вазоактивные препараты и фибринолитики (анкрод) пациентам, которым противопоказана реваскуляризация.	1 (сильная)	C (низкий)	Smith ¹⁰⁹ , 2012
7.6	Не назначать гипербарическую оксигенацию (ГБО) для сохранения конечности пациентам с тяжелой, нескорректированной ишемией (степень 2 - 3 по классификации Wifl).	1 (сильная)	B (умеренный)	Kranke ¹¹⁰ , 2015 Garne ¹¹¹ , 2016 Santema ¹¹² , 2018
7.7	Продолжать осуществлять оптимальный уход за раной нижней конечности, пока рана полностью не заживет или пациенту не будет выполнена ампутация.	Правила надлежащей практики		
8. Биологические и регенеративные подходы к лечению ХИУПК				
8.1	Ограничить применение терапевтического ангиогенеза пациентам с ХИУПК, если они включены в зарегистрированное клиническое исследование.	1 (сильная)	B (умеренный)	Abu Dabrh ⁴ , 2015 Peeters ¹¹³ , 2015
9. Роль малой и большой ампутации				
9.1	Рассмотреть возможность трансметатарзальной ампутации переднего отдела стопы пациентам с ХИУПК, которым потребовалась бы экзартикуляция двух пальцев с резекцией головок смежных плюсневых костей для удаления гангрены дистального отдела стопы, особенно в случаях, когда затронут I палец стопы.	2 (слабая)	C (низкий)	Elsherif ¹¹⁴ , 2018
9.2	После совместного принятия решения пациентом и специалистами, предложить первичную ампутацию пациентам с ХИУПК, у которых уже наблюдается нарушение функции конечности или в случае, когда спасти конечность не представляется возможным, наблюдается плохой функциональный статус (например, пациент прикован к постели) или ожидается небольшая продолжительность жизни.	1 (сильная)	C (низкий)	Aziz ¹¹⁵ , 2015 Siracuse ¹¹⁶ , 2015
9.3	После совместного принятия решения пациентом и специалистами, предложить вторичную ампутацию пациентам с ХИУПК, которым была проведена неудачная или неэффективная реконструкция и проведение реваскуляризации больше невозможно, которые испытывают боль, ограничивающую их дееспособность, имеют незаживающие раны или признаки генерализации инфекции из-за пораженной конечности.	2 (слабая)	C (низкий)	Reed ¹¹⁷ , 2008

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
9.4	Рассмотреть возможность реваскуляризации для ускорения заживления раны после ампутации на более дистальном функциональном уровне ампутации (например, от ампутации выше колена до ампутации ниже колена, в частности для пациентов с высокой вероятностью хорошей реабилитации и дальнейшей способностью передвигаться).	2 (слабая)	C (низкий)	Rollins ¹¹⁸ , 1985 Miksic ¹¹⁹ , 1986
9.5	Рассмотреть возможность ампутации (выше или ниже коленного сустава) пациентам, которые не могут передвигаться по иным причинам, кроме ХИУПК (прикованные к постели пациенты со сгибательной контрактурой, гемиплегией, раком), а также при маловероятной успешной реабилитации и дальнейшей способности передвигаться.	2 (слабая)	C (низкий)	Ayoub ¹²⁰ , 1993 Taylor ¹²¹ , 2008
9.6	Привлечь междисциплинарную команду специалистов в области реабилитации с момента принятия решения об ампутации и до полного успешного завершения периода реабилитации.	2 (слабая)	C (низкий)	Webster ¹²² , 2012
9.7	Продолжать ежегодно наблюдать пациентов с ХИУПК после ампутации для отслеживания прогрессирования заболевания в противоположной конечности и для поддержания оптимального лекарственного лечения, а также для управления факторами риска.	2 (слабая)	C (низкий)	Bradley ¹²³ , 2006 Glaser ¹²⁴ , 2013
10. Послеоперационный уход и наблюдение после вмешательства на артериях ниже паховой связки у пациентов с ХИУПК				
10.1	Продолжать оптимальное лекарственное лечение ЗПА, в том числе длительный прием антитромбоцитарных препаратов и статинов для всех пациентов, которым была проведена реваскуляризация нижней конечности.	1 (сильная)	A (высокий)	Abbruzzese ¹²⁵ , 2004 Henke ¹²⁶ , 2004 Brown ¹²⁷ , 2008 Bednis ¹²⁸ , 2015 Suckow ¹²⁹ , 2015
10.2	Настоятельно рекомендовать отказ от курения всем пациентам с ХИУПК, которым была проведена реваскуляризация нижней конечности.	1 (сильная)	A (высокий)	Hobbs, ¹³⁰ 2003 Willigendael ¹³¹ , 2005
10.3	Рассмотреть возможность проведения двойной антитромботической терапии (аспирин и клопидогрел) пациентам с ХИУПК, которым было проведено инфраингвинальное шунтирование синтетическим протезом, в течение 6-24 месяцев для сохранения проходимости протеза.	2 (слабая)	B (умеренный)	Brown ¹²⁷ , 2008 Belch ¹³² , 2010 Gassman ¹³³ , 2014 Bedenis ¹²⁸ , 2015
10.4	Рассмотреть возможность проведения двойной антитромботической терапии не менее 1 месяца (аспирин и клопидогрел) пациентам с ХИУПК, после эндоваскулярного вмешательства на артериях ниже паховой связки.	2 (слабая)	C (низкий)	Cassar ¹³⁴ , 2005 Bhatt ¹³⁵ , 2006 Tepe ¹³⁶ , 2012 Strobl ¹³⁷ , 2013
10.5	Рассмотреть возможность проведения двойной антитромботической терапии в течение от 1 до 6 месяцев пациентам после эндоваскулярного вмешательства, если риск кровотечения невысокий.	2 (слабая)	C (низкий)	Cassar ¹³⁴ , 2005 Tepe ¹³⁶ , 2012 Strobl ¹³⁷ , 2013
10.6	Регулярно наблюдать пациентов с ХИУПК после шунтирования нижней конечности в течение 2 лет, в том числе изучать анамнез, измерять пульс, лодыжечное и пальцевое давление в состоянии покоя. Если возможно – провести дуплексное сканирование.	Правила надлежащей практики		

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
10.7	Регулярно наблюдать пациентов с ХИУПК после шунтирования нижней конечности синтетическим протезом в течение 2 лет, в том числе изучать промежуточный анамнез, измерять лодыжечное и пальцевое давление в состоянии покоя.			Правила надлежащей практики
10.8	Наблюдать пациентов с ХИУПК после эндоваскулярного вмешательства на артериях ниже паховой связки, в том числе, контролировать посещение пациентами стационара, измерять пульс и проводить неинвазивную диагностику (измерять лодыжечное и пальцевое давление в состоянии покоя).			Правила надлежащей практики
10.9	Рассмотреть возможность проведения дополнительной визуализации пациентам с венозным протезом в нижней конечности, у которых снизилось значение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) ≥ 0.15 и вновь появились симптомы заболевания или изменилась пульсация – для выявления стеноза венозного протеза.			Правила надлежащей практики
10.10	Предложить вмешательство при поражениях венозного протеза, обнаруженных в результате дуплексного сканирования, с пиковой скоростью кровотока (ПСК) >300 см/сек и коэффициентом ПСК >3.5 или при сниженной скорости кровотока в протезе (ПСК средней трети графта <45 см/сек) – для сохранения проходимости.	1 (сильная)	В (умеренный)	Mills ¹³⁸ , 2001
10.11	Продолжать долгосрочное ведение пациентов после открытого хирургического вмешательства или эндоваскулярной коррекции, в том числе, проводить дуплексное сканирование зоны вмешательства для выявления потенциальных поражений.	1 (сильная)	В (умеренный)	Landry ¹³⁹ , 2002 Nguyen ¹⁴⁰ , 2004
10.12	Рассмотреть возможность визуализации артерий после эндоваскулярного вмешательства, если улучшения не наблюдаются (заживление раны, боль в покое) или появились прежние симптомы заболевания, для выявления рестеноза или прогрессирования ранее выявленного поражения.	2 (слабая)	С (низкий)	Bui ¹⁴¹ , 2012
10.13	Рассмотреть возможность повторного вмешательства для пациентов с рестенозом более 70%, выявленным после дуплексного сканирования (коэффициент ПСК >3.5 , ПСК >300 см/сек), если симптомы ХИУПК сохраняются; или для некоторых асимптомных пациентов после эндоваскулярных вмешательств.	2 (слабая)	С (низкий)	Huphries ¹⁴² , 2011
10.14	Обеспечить механическую разгрузку в качестве главного компонента лечения пациентов с ХИУПК и ранами стопы.	1 (сильная)	А (высокий)	Elraiyyah ¹⁴³ , 2016
10.15	Консультировать пациентов по защите заживающей раны на стопе, в том числе дать рекомендацию по подбору обуви, стелькам и тому, как мониторировать воспаление.	1 (сильная)	А (высокий)	Elraiyyah ¹⁴³ , 2016
11. Дизайн исследования и конечные точки для ХИУПК				
11.1	Обращаться к основам научных исследований, например IDEAL, для сбора новых данных и доказательств по хирургическому и эндоваскулярному лечению ХИУПК.			Правила надлежащей исследовательской практики

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
11.2	Способствовать тому, чтобы спонсоры, обозреватели печатных изданий и редакторы в первую очередь освещали проспективные многоцентровые контролируемые и, предпочтительно, рандомизированные исследования, а не ретроспективные исследования серии случаев на основе ретроспективного контроля или другие менее строгие методы исследования.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.3	Если невозможно провести РКИ, использовать объективные показатели эффективности, разработанные рабочей группой по вопросам критической ишемии конечности Общества сосудистых хирургов, для оценки эффективности новых методов и оборудования для эндоваскулярного вмешательства при ХИУПК.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.4	Обеспечивать включение в исследование, ограничить критерии исключения из РКИ тех пациентов, которые важны для интеграции исследования.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.5	Разрабатывать дизайн РКИ, проспективных когортных исследований и реестров, связанных с ХИУПК.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.6	Использовать интегрированную систему классификации степеней поражения нижней конечности (а именно, Wiff) и анатомическую схему поражения артерий конечности (а именно, GLASS) для описания характеристик и результатов исследования с участием пациентов с ХИУПК.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.7	Описывать результаты исследований ХИУПК, используя комбинацию объективных и клинически значимых событий, субъективных оценок PROM и HRQL, а также анатомические и гемодинамические конечные точки.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.8	Запрашивать проведение регуляторных исследований, направленных на получение предпродажного разрешения на выпуск оборудования для использования во время исследований с участием пациентов с ХИУПК и предоставлять данные по объективным и клинически релевантным конечным точкам. Проводить оценку PROM и HRQL, а также анатомических и гемодинамических конечных точек.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.9	Наблюдать пациентов, принимавших участие в испытании в течение достаточного времени (примерно 2 года), чтобы можно было провести сравнение влияния разных видов вмешательств на естественную динамику ХИУПК. Измерять и сообщать о масштабе последующего наблюдения для оценки величины риска системной ошибки, связанной с выбыванием участников.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.10	Включать интегрированную по времени оценку клинической тяжести заболевания (а именно, излечение от ХИУПК) в рамках дизайна исследования ХИУПК для описания общего влияния сравниваемых вмешательств.			Правила надлежащей исследовательской практики

	Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
11.11	Публиковать все протоколы исследований ХИУПК вместе с полными планами статистического анализа в научных журналах, чтобы гарантировать независимую, открытую и прозрачную проверку и предотвратить сокрытие отрицательных результатов испытаний.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.2	Собирать данные пострегистрационного наблюдения, используя масштабные наблюдательные исследования с хорошим дизайном и реестры.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.13	Распространять данные клинических испытаний для проведения последующих независимых анализов данных пациентов, метаанализов, анализов подгрупп; обновлять объективные показатели эффективности; валидировать инструменты принятия решений, такие как Wifl и GLASS.			Правила надлежащей исследовательской практики
11.4	Оценивать качество доказательств в исследованиях ХИУПК, используя критерии рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций, которые учитывают несколько систем определения достоверности и не отдают приоритет исключительно дизайну исследования.			Правила надлежащей исследовательской практики
12. Создание научно-инновационного центра профилактики ампутации				
Нет рекомендаций				

1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Определение и описание тяжести ЗПА

Термин «критическая ишемия нижних конечностей» (КИНК) устарел, так как не охватывает весь спектр случаев хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, с которыми сталкиваются врачи в современной клинической практике. Сегодня применим новый термин ХИУПК (хроническая ишемия, угрожаемая потерей конечности), охватывающий более широкие и гетерогенные группы пациентов с ишемией разной степени, которая нередко может замедлять заживление раны и повышать риск ампутации конечности.

Для разработки более точной концепции ХИУПК следующие пациенты исключены из группы, что отражено в данном документе: пациенты с исключительно венозными язвами, острой ишемией конечности, ишемией, вызванной эмболией, острой травмой или повреждением конечности, а также пациенты с поражениями, связанными с неатеросклеротической

патологией. Сюда относятся васкулиты, коллагеноз сосудов, болезнь Бюргера, неопластические заболевания, дерматозы и артериит, вызванный радиационным поражением.

Предыдущее определение ишемии нижней конечности и системы классификации КИНК

В 1982 году рабочая группа сосудистых хирургов определила КИНК, как ишемическую боль в состоянии покоя с давлением на уровне лодыжки (ЛД) <40 мм рт.ст. или некрозом ткани с ЛД <60 мм рт.ст. у пациентов без сахарного диабета¹⁴⁴. Пациенты с сахарным диабетом были намеренно исключены из данного определения из-за затрудняющих интерпретацию симптомов нейропатии и повышенной восприимчивости к инфекциям. Это определение долго было предметом споров, так как оно не охватывало большую группу пациентов, которые попали в группу риска по ампутации и не учитывало разные виды ишемии^{145, 146}.

Для того, чтобы решить эту проблему, за последние 5 десятилетий было разработано и опубликовано множество самых разных систем классификации ишемии нижней конечности и синдрома диабетической стопы. Многие такие системы актуальны и сегодня. Некоторые наиболее распространенные классификации и их соответствующие компоненты и степени тяжести представлены в Таблице 1.1.10¹⁴⁷⁻¹⁵⁸. Среди сосудистых хирургов общепринятыми являются классификации Фонтейна и Резерфорда, а хирурги, специалисты в области синдрома диабетической стопы традиционно применяют классификацию Вагнера и классификацию, разработанную в Техасском университете. Достоинства и недостатки всех систем классификации широко обсуждались в предыдущих публикациях^{10, 150, 159-161}. Хотя каждая система обладает своими преимуществами, использование множества разных систем классификации мешает разработке оптимальных алгоритмов лечения. Кроме того, такое разнообразие классификаций привело к отсутствию единого подхода к лечению пациентов с ХИУПК и синдромом диабетической стопы, а также у пациентов без сахарного диабета.

Система классификации поражения нижней конечности с угрозой ее потери

Определения, представленные в Таблице 1.1, были разработаны, преимущественно, для описания пациентов с ишемией, вызванной атеросклерозом. Это объясняется тем, что в то время преобладающим фактором риска развития заболевания было курение, и глобальной эпидемии сахарного диабета (СД) еще не было. Таким образом, в этом определении преобладающую угрозу для конечности представляла именно ишемия.

Однако, так как сегодня пациенты с СД составляют большинство всех пациентов с ХИУПК, то необходимо учитывать абсолютные параметры нарушения перфузии при наличии нейропатии, характеристики язвы и наличие инфекции. Руководствуясь этим, руководящий комитет Общества сосудистых хирургов, занимающийся рекомендациями, разработал систему классификации патологии артерий нижних конечностей, угрожающих ее потерей, чтобы восполнить недостатки предыдущих классификаций. Эта система стратифицирует риск ампутации в зависимости от степени язвенного поражения, степени ишемии и наличия и степени тяжести инфекции стопы (Wound, Ischemia, and foot Infection (Wifl)). Хотя в эту классификацию также могут быть внесены корректировки, Wifl в достаточной степени отражает важные клинические исходы. Сюда входят объективные показатели эффективности (ОПЭ), разработанные обществом сосудистых хирургов, которые уделяют первостепенное внимание ампутации конечности, выживаемости через 1 год после ампутации, выживаемости без ампутации (ВБА) и времени, необходимого для заживления раны (Таблица 1.2)^{10, 68-72, 162-167}.

На данный момент система классификации Wifl проходит оценку в рамках многоцентровых исследований, в том числе в исследовании BEST-CLI¹³ в Национальном институте США и исследованиях BASIL-2 и BASIL-3 в Национальном институте здоровья Великобритании в рамках программы оценки медицинских технологий^{14, 15}. Wifl также внедрили в реестр Инициативной группы общества сосудистых хирургов по качеству сосудистых вмешательств на нижних конечностях.

Таблица 1.1 Классификации хронической ишемии конечности и язвенного поражения

Система классификации	Ишемическая боль в покое	Язва	Гангрена	Ишемия	Инфекция	Ключевые характеристики и комментарии
Классификации ишемии и ЗПА						
Фонтейн (1954)	Да (класс III/IV)	Класс IV/IV: язва и гангрена объединены	Класс IV/IV: язва и гангрена объединены	Предельные значения для КИК на основании Европейского консенсусного документа: ишемическая боль в покое >2 недели с < 50 мм рт. ст. или ДП < 30 мм рт. ст. Язва и гангрена: < 50 мм рт. ст. ДП < 30 мм рт. ст. Отсутствующая пульсация сосудов стопы у пациентов с СД	Нет	«Чистая» ишемия Отсутствие четких определений спектра гемодинамических показателей; минимальное описание ран; не учитывается инфекция
Резерфорд (1997)	Да (категория 4/6)	Категория 5: незначительная потеря ткани, неживающая язва, очаговая гангрена с диффузной ишемией стопы	Категория 6: обширная потеря ткани, распространяющаяся выше трансметатарзального уровня, функциональную стопу нельзя сохранить (хотя на практике это состояние часто называют обширной гангреной с потенциальной возможностью сохранить стопу, если приложить значительные усилия)	Да; предельные значения для КИК Категория 4: ЛД в покое < 40 мм рт. ст.; плоский или слабый импульс артерии лодыжки или сфигмографическая регистрация пульсации в переднем отделе стопы; ДП < 30 мм рт. ст. Категория 5/6: ЛД < 60 мм рт. ст.; плоский или слабый импульс артерии лодыжки или сфигмографическая регистрация пульсации в переднем отделе стопы; ДП < 40 мм рт. ст.	Нет	«Чистая» ишемия Классификация ЗПА включает менее тяжелые формы ЗПА (категории 1-3); Категории 4-6 основаны на предельных значениях КИК; отсутствует ишемический спектр, не упоминается потенциальная необходимость проведения васкуляризации, при этом предельные значения КИК зависят от степени тяжести раны/инфекции; не подходит для пациентов с СД; классы раны описаны недостаточно подробно; отсутствует инфекция как триггер заболевания

Второй европейский консенсус (1991)	Да; боль > 2 недель, необходим прием анальгетиков; ЛД ≤ 50 мм рт. ст. или ДП ≤ 30 мм рт. ст.	Да, если ЛД ≤ 50 мм рт. ст. или ДП ≤ 30 мм рт. ст.	Да, если ЛД ≤ 50 мм рт. ст. или ДП ≤ 30 мм рт. ст.	Одно предельное гемодинамическое значение для язвы и гангрены с диабетом или без него	Нет	Слишком низкое пороговое значение ишемии, особенно для пациентов с диабетом; раны не классифицируются по степени тяжести; инфекция не учитывается
TASC I (2000)	Да, если удовлетворены критерии ишемии	Да, если удовлетворены критерии ишемии	Да, если удовлетворены критерии ишемии	Одно предельное гемодинамическое значение, при этом диабетическая и недиабетическая формы не различаются	Нет	Преимущество внимание уделяется ангиографии без подробного разграничения поражений самой стопы (раны и инфекция не классифицируются)
TASC II (2007)	Да, если ЛД < 50 мм рт. ст.	Да, если удовлетворены критерии ишемии: ЛД < 70 мм рт. ст. или ДП < 50 мм рт. ст.	Да, если удовлетворены критерии ишемии: ЛД < 70 мм рт. ст. или ДП < 50 мм рт. ст.	Да, но с пометкой, что «нет полного консенсуса относительно сосудистых гемодинамических параметров, необходимых для постановки диагноза КИК»	Нет	Преимущество внимание уделяется ангиографии без подробного разграничения поражений самой стопы (раны и инфекция не классифицируются); отмечаются проблемы с гемодинамическими критериями
Классификации синдрома диабетической стопы						
Меггит-Вагнер (1976, 1981)	Нет	Степень 0: поражение, возникшее до или после появления язвы Степень 1: частичная/на всю толщину кожи Степень 2: повреждение сухожилия или капсулы сустава Степень 3: глубокая язва, повреждающая кость Степень 4: частичная гангрена стопы Степень 5: полная гангрена стопы	Язва и гангрена объединены; гангрены, вызванную инфекцией, не различают от ишемической гангрены; также учитывается остеомиелит	Нет	Нет для компонента мягкой ткани; учитывается только остеомиелит	Ортопедическая классификация предназначена только для диабетической стопы. Отсутствует гемодинамика; гангрены, вызванную инфекцией, не различают от ишемической гангрены; учитывается остеомиелит; инфекцию мягкой ткани не разделяют от инфекции костной ткани

Техасский университет	Нет	Да: степень 0-III для язв Степень 0: полностью покрытое эпителием поражение, возникшее до или после появления язвы Степень I: поражение поверхностное, не затрагивающее сухо- жилие, капсулу сустава или кость Степень II: затрагивает сухожилие/капсулу сустава Степень III: затрагивает кость или сустав	Нет	Да: бинарная ± основа- на на ЛПИ < 0.8	Да ± раны, с нагноени- ем или наличием >2 из следующих факторов считаются инфекцией (жар, покраснение, лимфангит, отек, лимфаденопатия, боль, потеря функции)	Изначально была предназначена для синдрома диабетиче- ской стопы; включает валидированные кате- гории язв; учитываются ЗПА и инфекция, но только как ± пере- менная без градации/ спектра
Система SAD (1999)	Нет	Да: 0-3, площадь и глубина Степень 0: кожа неза- тронуто Степень 1: поверхност- ная, < 1 см ² Степень 2: затрагивает сухожилие, надкостницу, капсулу сустава, 1-3 см ² Степень 3: поражение кости или суставной щели, > 3 см ²	Нет	Только пальпация пульса, объективное тестирование гемоди- намических показате- лей отсутствует	Да: 1 = инфекция от- сутствует, 2 = целлю- лит, 3 = остеомиелит	Предназначена для синдрома диабетиче- ской стопы; учиты- вает нейропатию; не упоминается гангрена; нет информации о гемодинамике, оценка перфузии основана только на пальпации пульса
PEDIS (2004)	Нет	Да: степени 1-3 Степень 1: поверхност- ная язва на всю толщину кожи, не проникающая глубже слоя дермы. Степень 2: глубокая рана, проникающая глубже слоя дермы в подкожные структуры, затрагивая соеди- нительную ткань, мышцы или сухожилия Степень 3: затронуты все последующие слои стопы, в том числе кость и сухожилие (обнажен- ная кость, тест RTV)	Нет	Да: 3 степени, пре- дельные значения КИК Степень 1: симптомы ЗПА отсутствуют, ЛПИ > 0.9, ППИ > 0.6, TcPo2 > 60 мм рт.ст. Степень 2: имеются симптомы ЗПА, ЛПИ > 0.9, ЛД > 50 мм рт. ст., ДП > 30 мм рт. ст., TcPo2 30-60 мм рт.ст. Степень 3: ЛД < 50 мм рт.ст., ДП < 30 мм рт. ст., TcPo2 < 30 мм рт.ст.	Да: степени 1-4 на основании классифика- ции ЦСА	Изначально предна- значена для синдрома диабетической стопы; оцениваются степени язвенного поражения; есть оценка перфузии, но с погрешностями значениями для КИК; гангрена не выделя- ется отдельно; есть валидированные ка- тегории инфекции по классификации ЦСА

Сент Элман (2010)	Нет	Да: степени 1-3 на основании глубины поражения Степень 1: поверхностная рана, повреждающая всю кожу Степень 2: умеренная или частичная глубина, проникает в соединительную ткань, сухожилие или мышцу, но не затрагивает кость или суставы Степень 3: тяжелая, раны, затрагивающие кость или сустав. Множество категорий, в том числе площадь, количество язв, расположение и топография	Нет	Нет	Да: степени 0-3 Степень 0: ЛД > 80 мм рт. ст., ЛПИ 0.9-1.2 Степень 1: ЛД 70-80 мм рт. ст., ЛПИ 0.7-0.89, ДП 55-80 мм рт. ст. Степень 2: ЛД 55-69 мм рт. ст., ЛПИ 0.5-0.69, ДП 30-54 мм рт. ст. Степень 3: ЛД < 55 мм рт. ст., ЛПИ < 0.5, ДП < 30 мм рт. ст.	Да: степени 0-3 Степень 0: отсутствует Степень 1: умеренная; покраснение 0.5-2 см, уплотнение, болезненность при касании, жар и нагноение Степень 2: средняя; покраснение > 2 см, абсцесс, инфекция мышц, сустава, сухожилия или кости Степень 3: тяжелая; системный ответ (аналогично ЦСА)	Подробная классификация, предназначенная только для синдрома диабетической стопы; полная классификация язв с гемодинамическими категориями для градаций ишемии; гангрена не рассматривается отдельно. Система классификации инфекции аналогична ЦСА
IDSA (2012)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да: неинфицированная, умеренная, средняя и тяжелая	Валидированная система риска ампутации из-за инфекции стопы, но не предназначена для оценки глубины раны/сложности степени ишемии
Рекомендованная классификация ХИУПК							
Классификация степени поражения нижних конечностей с угрозой жизнеспособности WHI (разработана SVS)	Да, если подтверждено гемодинамическими критериями	Да: степени 0-3 Группировка по глубине, положению и размеру, а также масштабу аблятивной процедуры/процедуры покрытия раны, необходимой для излечения	Да: степени 0-3 Группировка по глубине, положению и размеру, а также масштабу аблятивной процедуры/процедуры покрытия раны, необходимой для излечения	Да: степени ишемии 0-3 Гемодинамика со спектром нарушения перфузии: пограничные значения для КИК отсутствуют Степень поражения, скорее всего, не потребует реваскуляризации	Да: система ЦСА (степени 0-3); степени коррелируют с риском ампутации	Учитывает ЗПА ± диабет с ранами, ишемией, инфекцией по шкале от 0 до 3. Нет единого пограничного значения для КИК, так как ХИУПК считается спектром заболевания	

Гемодинамические критерии

Хотя в предыдущих руководствах был указан диапазон пороговых значений ЛД и пальцевого давления (ПД) для определения ишемии, угрожающей потерей конечности, эти значения следует использовать с большой осторожностью и обязательно в клиническом контексте, так как существует множество факторов, затрудняющих интерпретацию и отсутствует чёткая и надёжная взаимосвязь с клиническим результатом. Пациентов с ишемией, угрожающей потерей конечности, необходимо выявлять с учетом клинической картины, дополненной результатами исследований, которые демонстрируют степень ишемии, вызывающую боль, препятствующей заживлению раны и повышающей риск ампутации.

Кроме пациентов, которые удовлетворяют новому определению ХИУПК, выделяют еще и группу пациентов с тяжелой степенью ЗПА, которая подвергает пациентов риску развития ХИУПК в ближайшем будущем¹⁶⁸. Хотя мы не обладаем достаточными данными, можно логически предположить, что за такими пациентами необходимо вести наблюдение на предмет возможного клинического прогрессирования заболевания.

ХИУПК

Мы полагаем, что в определение ХИУПК можно включить более широкую и гетерогенную группу пациентов с различной степенью ишемии, которая может препятствовать заживлению раны и повышать риск ампутации. Для постановки диагноза ХИУПК необходимо иметь подтверждение наличия атеросклеротического ЗПА в совокупности с ишемической болью в состоянии покоя или потерей ткани (образование язв или гангрены).

Ишемическую боль в состоянии покоя обычно описывают как боль, распространяющуюся на передний отдел стопы; боль часто усиливается в лежачем положении и ослабевает при опущенной нижней конечности. Боль должна присутствовать не менее 2 недель и быть связана с одним или несколькими нарушенными параметрами гемодинамики. К таким параметрам отно-

сится лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) < 0.4 , измеренный на артериях тыла стопы или задней большеберцовой артерии, самое высокое абсолютное значение ЛД < 50 мм рт. ст., абсолютное значение ПД < 30 мм рт. ст., транскутанная оксиметрия (TcPO₂) < 30 мм рт. ст. и плоская или минимально изменяющаяся форма пульсовой волны (эквивалентная 3 степени ишемии по классификации Wiffl). Показатели давления должны соотноситься с артериальной формой волны на доплерографии, при этом следует помнить, что значения ЛД и ЛПИ часто бывают ложно высокими из-за медиакальциноза, особенно у пациентов с СД и терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). В связи с этим, может потребоваться ряд исследований. У пациентов с СД и ТСХПН рекомендуется измерять форму пульсовой волны пальца стопы и систолическое давление. По результатам одного из исследований, показатели только ЛД не смогли выявить ХИУПК у 42% пациентов. Измерения ПД и TcPO₂ оказались более точными, чем ЛД, и на их основании можно было более точно прогнозировать риск ампутации в течение 1 года (ПД < 30 мм рт. ст. или TcPO₂ < 10 мм рт. ст.)¹⁶⁹.

Потеря ткани, связанная с ХИУПК, включает гангрену любой части стопы или язву, незаживающую в течение 2-х недель. Это состояние должно сопровождаться объективным доказательством наличия ЗПА, например ишемия ≥ 1 степени по классификации Wiffl. Такое определение заболевания исключает нейропатические, травматические или венозные язвы, если они не сопровождаются любым ишемическим компонентом. Однако, в системе классификации Wiffl допускается, что разные типы ишемического дефицита могут угрожать потерей конечности, если одновременно присутствуют раны разной степени сложности и суперинфекция. ХИУПК присутствует либо при наличии ишемической боли в состоянии покоя, либо при наличии потери ткани с соответствующей гемодинамикой.

У некоторых пациентов может быть относительно нормальная гемодинамика ко-

нечности или стопы, но при этом у них все равно наблюдаются язвы, как результат сниженной локальной перфузии (например, ангиосомальная или региональная модель ишемии без достаточного коллатерального кровотока). Стоит заметить, что подобные язвы могут угрожать потерей конечности, а существующие на данный момент инструменты для оценки региональной ишемии требуют доработки, чтобы можно было лучше выявлять такие состояния и определять тактику их лечения. Взаимосвязь между региональной ишемией и поражениями конечных ветвей подколенной артерии и поражением стопы также требует более глубокого изучения^{12, 170}.

Международные рекомендации по сосудистой хирургии рекомендуют пользоваться классификацией Wiffl, разработанной обществом сосудистых хирургов (см. Раздел 3), которая является аналогом системы определения степени рака TNM, для определения степени тяжести поражения конечности у пациентов с ХИУПК. Классификация Wiffl проста для понимания и бесплатно доступна в виде приложения (Интерактивное практическое руководство общества сосудистых хирургов; <https://itunes.apple.com/app/id1014644425>).

Данные почти 3000 пациентов (см. Таблицу 1.2) позволяют предположить, что четыре клинических стадии угрозы потери конечности по классификации Wiffl сопоставимы с риском большой ампутации конечности и длительным сроком заживления раны. Предполагается также, что новые совокупные и средние показатели системы Wiffl помогают прогнозировать другие клинически значимые события. Классификация Wiffl содержит ключевые элементы состояния конечности, необходимые для определения степени угрозы потери конечности на момент обращения пациента к врачу.

Кроме того, последние данные допускают, что классификацию Wiffl можно использовать при выборе тактики между открытой операцией шунтирования и эндоваскулярным вмешательством^{171, 172}. Результаты од-

ного из исследований показывают, что когда эндоваскулярную тактику использовали у пациентов с 4 стадией по классификации Wiffl, результаты оказались хуже, чем у пациентов с более низкой клинической стадией¹⁷². Процент заживления раны составил всего 44%, большой ампутации конечности 20%, а 46% пациентам потребовалось проведение множественных повторных эндоваскулярных вмешательств. В рамках нерандомизированного, одноцентрового сравнительного исследования пациентов с 4 стадией по классификации Wiffl, исследователи пришли к выводу, что ампутации удалось избежать большему количеству пациентов, которым было выполнено шунтирование, по сравнению с пациентами, которым проводилось эндоваскулярное лечение¹⁷¹. Если эти результаты подтвердятся, то классификация Wiffl может стать полезным инструментом при выборе тактики между эндоваскулярным вмешательством и шунтированием.

Классификация Wiffl использовалась еще в одном исследовании по аналогии с системой определения степени рака TNM. После 1 месяца лечения пациенты были заново распределены по группам. Исследователи выяснили, что через 1 и 6 месяцев степень тяжести раны, ишемии и инфекции были сопоставимы с выживаемостью без ампутации, в то время как при исходной степени тяжести ишемии этого не наблюдалось¹⁷³. Эти данные демонстрируют, что повторное определение тяжести поражения через 1 и 6 месяцев после вмешательства может помочь идентифицировать когорту пациентов, проходящих лечение по поводу ХИУПК, которые подвергаются более высокому риску большой ампутации и могут стать подходящими кандидатами на целенаправленное повторное вмешательство.

Ожидается, что оптимальная система определения тяжести поражения ХИУПК будет развиваться, появятся дополнительные клинические применения этой системы в рамках более масштабных, многоцентровых и многонациональных исследований по анализу данных.

Таблица 1.2 Данные по ампутации конечности в течение первого года, предоставленные Обществом сосудистой хирургии (SVS), на основании классификации Wifl (глубина раны, степень ишемии, выраженность инфекционного процесса)

Исследование (год): количество конечностей с риском потери	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
Cull ⁶⁸ (2014): 151	37 (3)	63 (10)	43 (23)	8 (40)
Zhan ⁶⁹ (2015): 201	39 (0)	50 (0)	53 (8)	59 (64)a
Darling ⁷¹ (2016): 551	5 (0)	110 (10)	222 (11)	213 (24)
Causey ⁷⁰ (2016): 160	21 (0)	48 (8)	42 (5)	49 (20)
Beropoulos ¹⁶³ (2016): 126	29 (13)	42 (19)	29 (19)	26 (38)
Ward ¹⁶⁶ (2017): 98	5 (0)	21 (14)	14 (21)	58 (34)
Darling ¹⁶⁴ (2017): 992	12 (0)	293 (4)	249 (4)	438 (21)
Robinson ⁷² (2017): 280	48 (2.1)	67 (7.5)	64 (7.8)	83 (17)
Mathioudakis ¹⁶⁵ (2017): 2017	95 (4)	33 (3)	87 (5)	64 (6)
Tokudal ⁶⁷ (2018): 163	16 (0)	30 (10)	56 (10.7)	61 (34.4)
N = 2982 (взвешенное значение)	307 (3.2)	757 (7.0)	859 (8.7)	1059 (23.3)
Медиана	0%	9%	9.4%	29%

Указано количество конечностей с риском потери на каждой стадии Wifl, в скобках указан процент ампутаций в течение 1 года. Совокупные средние значения (в скобках) взвешены, а ложно повышенные значения из-за случайного включения стадии 5 (невозможность сохранения конечности).

Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
1.Использовать объективную оценку гемодинамических показателей для определения наличия ишемии и степени ее тяжести у пациентов с подозрениями на ХИУПК.	1 (сильная)	C (низкий)	De Graaf16, 2003 Brownrigg17, 2016 Wang18, 2016
1.2 Использовать систему классификации степеней поражения нижней конечности с угрозой жизнеспособности (например, классификация Wifl, предложенная SVS), которая оценивает глубину раны, степень ишемии, выраженность инфекционного процесса, с целью управления лечением у пациентов с подозрениями на ХИУПК.	1 (сильная)	C (низкий)	См. таблицу 1.2

2. ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХИУПК

По некоторым оценкам только в 2010 году насчитывалось более 200 миллионов людей с ЗПА, что на 23.5% больше, чем в 2000 году. Такое увеличение количества пациентов с ЗПА связывают со старением населения и растущим преобладанием факторов риска, в частности СД1. Почти наверняка эти цифры не отражают истинное положение вещей, так как они основаны на исследованиях, проводимых среди населения, когда ЗПА диагностируется на основании сниженного ЛПИ. Хотя широко признается тот факт, что ХИУПК является глобальной проблемой здравоохранения, достаточного количества надежных эпидемиологических исследований по этой теме нет.

Сообщается, что мужчины, проживающие в странах с высоким уровнем доходов, чаще

подвержены развитию ЗПА (см. Рис. 2.1), в то время как в странах с низким и средним уровнем доходов ЗПА чаще встречается у женщин¹. По мере увеличения продолжительности жизни ожидается, что заболеваемость ЗПА будет увеличиваться именно в странах с высоким уровнем доходов. Однако в некоторых географических областях, таких как страны Тихоокеанского региона и Юго-Восточной Азии, ЗПА встречается у людей младше 55 лет¹.

Результаты метаанализа, проведенного в США, показали, что распространенность ЗПА среди мужчин составила 6.5% (в возрасте 60-69 лет), 11.6% (в возрасте 70-79 лет) и 29.4% (в возрасте старше 80 лет)¹⁷⁴. Наблюдается аналогичное повышение уровня заболеваемости ЗПА среди женщин,

обусловленное возрастными изменениями (5.3%, 11.5% и 24.7%, соответственно, в тех же возрастных категориях, что и у мужчин)¹⁷⁴. Учитывая тот факт, что продолжительность жизни женщин выше, чем у мужчин, то общий уровень заболеваемости ЗПА (то есть, общее количество заболевших), вероятнее всего, будет выше именно у женщин. Эпидемиология ЗПА, вероятно, будет такой же и в других развитых странах, таких как Великобритания и страны Европейского союза^{175, 176}. Однако население становится все более многообразным, поэтому различия в уровне заболеваемости между разными населенными пунктами одной страны становятся все более явными, что еще больше усложняет ситуацию с эпидемиологией заболевания¹⁷⁷.

Данные по эпидемиологии ЗПА, а в частности ХИУПК, в других странах мира еще более ограничены. В японском исследовании с участием лиц старше 40 лет встречаемость ЛПИ <0.9 была очень низкой (1.4%)¹⁷⁸. В популяционном когортном исследовании с участием 4055 китайских мужчин и женщин старше 60 лет распространенность ЗПА (ЛПИ<0.9) составила 2.9% и 2.8%, соответственно¹⁷⁹. Результаты еще одного популяционного исследования в двух странах Центральной Африки с участием 1871 человека моложе 65 лет показали, что частота ЗПА составила 14.8%¹⁸⁰.

Сегодня мы обладаем большой доказательной базой, что ЗПА более распространены среди чернокожих лиц, чем среди людей с белой кожей¹⁸¹⁻¹⁸⁴. Есть также доказательства, что среди азиатов и латиноамериканцев⁸ распространенность заболевания ниже, чем у людей с белой кожей. Но пока до конца не ясно, связаны ли эти различия с генетикой или они просто отражают разную подверженность этих людей традиционным факторам риска. Однако мы видим, что профили риска заболевания меняются по мере того как население мигрирует, что доказывает, что окружающая среда является более важным фактором, чем генетические характеристики. Эту ситуацию еще можно объяснить тем, что ЛПИ у чернокожих людей ниже от природы, по-

этому мы получаем ложные результаты о распространенности ЗПА¹⁸⁵.

Существует намного больше международных данных по перемежающейся хромоте (ПХ), чем по ХИУПК. Ежегодное число вновь регистрируемых случаев ПХ у мужчин в возрасте 60 лет варьирует от 0.2% в Исландии до 1.0% в Израиле¹⁸⁶. По результатам исследования, в котором использовались данные большого числа застрахованного населения США, ежегодный уровень заболеваемости ЗПА, определяемого наличием подтвержденного диагноза или заявлением о страховом случае, составил 2.4% в когорте взрослых людей старше 40 лет¹⁸⁷. Исследования эпидемиологии ЗПА, основанные на показателях ЛПИ, а не на наличии симптоматического заболевания, показывают, что число новых случаев асимптомного ЗПА может быть одинаково как у мужчин, так и у женщин, хотя ПХ чаще встречается у мужчин^{188, 189}. Различия в клинической картине заболевания у мужчин и женщин могут оказывать влияние на точность оценок распространенности заболевания¹⁹⁰.

Факторы риска ЗПА. Модифицируемые факторы риска ЗПА всесторонне изучались в странах с высоким уровнем доходов и среди них выделяют курение, СД, гипертензию, гиперхолестеринемию и загрязнение воздуха. По результатам глобального исследования можно предположить, что хотя эти факторы риска одинаково применимы и к странам с низким и средним уровнем доходов, связь между этими факторами и уровнем заболеваемости была выше в странах с высоким уровнем доходов. Возможно, это объясняется тем, что в странах с высоким уровнем доходов проживает большее количество пожилых людей, а также потому что время наблюдения как правило короче в странах с низким и средним уровнем доходов.

Курение, несомненно, является важнейшим фактором риска в развитии и прогрессировании ЗПА. Тем не менее, если уровень табакокурения снижается в большинстве стран с высоким уровнем доходом, то в странах с низким доходом ситуация в кор-

не отличается (см. Рис. 2.2). СД также очень тесно связан с развитием ЗПА. Установлено, что пациенты с СД подвергаются более высокому риску ампутации^{191, 192}. Быстро растущая распространенность СД 2 типа во всем мире оказывает значительное влияние на число новых случаев и распространенность ЗПА и ХИУПК, а также на конечные точки этого заболевания.

Вопрос о связи между ожирением и ЗПА пока не решен окончательно. Многие исследования показывают, что существует «парадокс ожирения», то есть ЗПА реже наблюдается у людей с высоким индексом массы тела (ИМТ)¹⁸⁶. Другие исследования, в которых была сделана поправка на курение, при котором ИМТ¹⁹³, как правило ниже, сообщают о положительной связи между ИМТ и ЗПА. Артериальная гипертензия также связана с развитием ЗПА и является еще одним распространенным фактором риска среди взрослого населения. Интенсивно изучается связь между дислипидемией и развитием и прогрессированием атеросклероза. В то время как повышенный уровень общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) считаются факторами риска ЗПА, сниженный уровень холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) также связывают с повышенной смертностью среди пациентов с ЗПА¹⁹⁴. Эти два показателя также могут быть полезными прогностическими факторами для ЗПА¹⁹⁵. Хотя гипертриглицеридемия считается атерогенным фактором¹⁹⁶, ее роль в развитии и прогрессировании ЗПА остается неясной.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН), в частности терминальная стадия, является значимым фактором риска ЗПА и потери конечности, особенно, если заболевание сопровождается СД. У таких пациентов часто наблюдается тяжелый кальциноз артерий и дистальный тип поражения артерий¹⁸⁶. Данные о связи между употреблением алкоголя и ЗПА пока остаются противоречивыми, поэтому трудно делать какие-либо однозначные выводы¹⁹⁷. Однако злоупотребление алкоголем нередко связывают с другими факторами риска ЗПА,

такими как курение и СД. Наличие алкогольной нейропатии повышает риск потери ткани при дефиците перфузии любого типа.

Последние данные показывают, что загрязнение воздуха автомобильными выхлопами, электростанциями, предприятиями по сжиганию древесины и другими промышленными объектами, может быть связано с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью¹⁹⁸. Аналогично, хроническое воспаление, характеризующееся повышенным уровнем С-реактивного белка и других биомаркеров, также связывают с ЗПА¹⁸⁶.

Уровни гомоцистеина оказались выше по результатам нескольких когортных исследований случай-контроль в отношении ЗПА, при этом отмечается, что прием добавок с фолиевой кислотой практически не несет никакой пользы^{186, 199}.

Роль семейного анамнеза и генетических характеристик достаточно не изучена^{200, 201}. Проводимые исследования показывают разные результаты, при этом в ходе некоторых из них было найдено небольшое количество генов-кандидатов или даже одонуклеотидный полиморфизм, притом исследования не смогли установить никакой связи.

Наконец, люди с более низким социально-экономическим статусом и уровнем образования имеют тенденцию к более высокой распространенности ПХ и, вероятно, ХИУПК, хотя эта связь не всегда достаточно выражена и ее часто можно объяснить повышенной подверженностью другим факторам риска, таким как курение^{180, 183, 200}. Однако появляется все больше доказательств того, что хронический эмоциональный и психосоциальный стресс могут оказывать прямое воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы²⁰³.

Заболеваемость и распространенность ХИУПК. Как было сказано выше, качественные данные об эпидемиологии ХИУПК отсутствуют, особенно в странах с низким уровнем дохода, при этом многие оценки были сделаны на основании распространен-

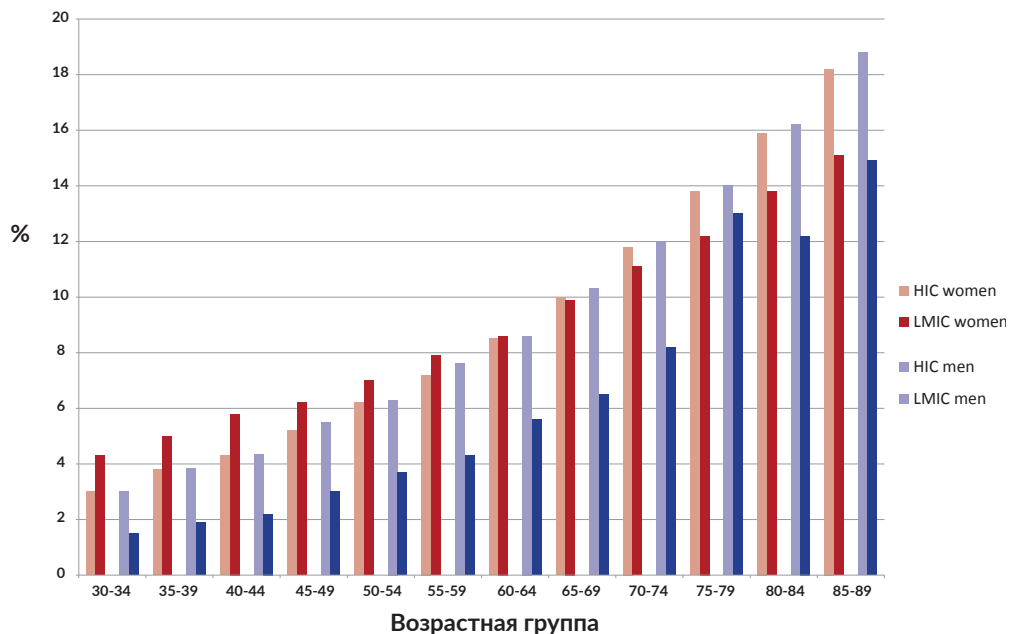


Рис. 2.1 Распространенность заболеваний периферических артерий (ЗПА; лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0.9) по возрасту и полу в странах с высоким уровнем доходов и странах с низким и средним уровнем доходов.

ности ПХ, ампутации и СД. К сожалению, такие оценки могут вводить в заблуждение и тому есть ряд объяснений. Во-первых, наличие ПХ не означает обязательное развитие ХИУПК, между ними нет четкой связи. Во-вторых, ХИУПК составляет меньше 10% всех пациентов с ЗПА, а те пациенты, которым была проведена ампутация по причине ХИУПК, сталкиваются с высоким риском преждевременной смерти (поэтому, велика вероятность, что такие пациенты не будут участвовать в популяционных исследованиях). В третьих, клинические и гемодинамические данные, необходимые для точной диагностики ХИУПК, трудно получить в больших популяциях. Особенно это касается случаев с пациентами с СД, у которых часто обнаруживаются несдавливаемые (кальцинированные) сосуды. Таким образом, несмотря на то, что по некоторым оценкам примерно половина всех пациентов с синдромом диабетической стопы в странах Западной Европы и Северной Америки также имеет ЗПА, на самом деле, это заболевание может оказаться относительно менее значимым (несоответствие критери-

ям ХИУПК) по оценкам гемодинамических параметров²⁰⁴.

В течение долгого времени ежегодно в Западных странах регистрировались от 500 до 1000 новых случаев заболевания на один миллион человек, которое обычно определяли термином КИНК²⁰⁵. К сожалению, на данный момент отсутствуют точные современные эпидемиологические данные, которые учитывали бы последние изменения в образе жизни (например, сниженный уровень курения), идентификацию и управление сердечно-сосудистыми рисками, распространенность ожирения и диабета и общее увеличение продолжительности жизни людей во всем мире.

В 2013 году был проведен метаанализ 6 исследований с участием почти 83 000 пациентов. Общее преобладание тяжелой хронической ишемии конечностей (по классификации Фонтейна, ЛД <70 мм рт.ст., ЛПИ <0.60) составило 0.74% (95% доверительного интервала (ДИ), 0.26-1.46), при этом стоит отметить явную неоднород-

ность результатов исследований (распространённость 0.11%-1.59%)²⁰⁶.

По результатам анализа базы данных U.S. MarketScan (компания Truven Health Analytics, Ann Arbor, Mich), в которую входят примерно 12 миллионов американцев в возрасте от 40 лет и старше, пользующихся программами медицинского страхования Medicare и Medicaid в период с 2003 по 2008 годы, распространённость и ежегодное число новых случаев ХИУПК составило 1.33% и 0.35%, соответственно. Это равнозначно примерно 3500 новым случаям на один миллион человек в год¹⁸⁷. В контексте исследования первичная ХИУПК определялась у пациентов, изначально не имевших ЗПА или с последующим диагностированием ЗПА в течение не более 30 дней после диагностирования ХИУПК. Вторичная ХИУПК диагностировалась при наличии ЗПА (или последующем диагностировании ЗПА в течение 30 дней и менее после постановки диагноза ХИУПК). Ежегодная регистрация новых случаев первичной и вторичной ХИУПК составила 0.19% и 0.16%. Пациенты с ХИУПК составили 11.08% (95% ДИ, 1.03-11.13%) от общего количества пациентов с ЗПА.

Ампутация и ХИУПК. В ряде исследований большая ампутация нижней конечности использовалась как маркер ХИУПК на том основании, что большая часть ампутаций (>80%) проводится именно по причине ХИУПК. Однако довольно трудно четко различить малую ампутацию (ниже лодыжки) от большой (выше лодыжки) в некоторых административных (статистических) данных. Более того, некоторые ампутации, которые проводятся по причине травмы, опухоли или инфекции, в том числе пациентам с СД и нейропатией (но без ЗПА), значительно различаются в разных странах, особенно если сравнивать СВД и СНСД.

По некоторым оценкам, в США в 2015 году 504 000 пациентам (из всего населения страны размером 295.5 миллионов человек) была проведена большая ампутация по причине ЗПА. Предполагается, что эта цифра увеличится вдвое к 2050 году²⁰⁷. В Мин-

несоте, штате с низкими показателями сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), в период с 2005 по 2008 годы частота новых случаев ампутации нижней конечности из-за ишемии (ампутация, не связанная с травмой или раком) осталась неизменной на уровне 20 ампутаций на 100 000 человек²⁰⁸.

В ходе систематического обзора было выявлено, что процент большой ампутации сильно варьирует в разных странах мира (от 3.6 до 68.4 на 100 000 человек в год), что, возможно, объясняется различиями в этническом происхождении, социальном благополучии и в распространённости СД²⁰⁹. В некоторых странах, в том числе в Англии, частота случаев ампутации, не связанной с СД, снижается²¹⁰. Однако в других частях мира, частота случаев ампутации, связанной с СД, наоборот, увеличивается²¹¹.

Естественная динамика нелеченой ХИУПК. Метаанализ (13 исследований и 1 527 пациентов) естественной динамики нелеченой ХИУПК показал, что во время среднего периода наблюдения (12 месяцев) процент смертности и процент ампутации на одного пациента составил 22%, хотя между результатами исследования отмечалась неоднородность⁵. Что касается прогрессирования заболевания, по оценкам одного из исследований только у 5-10% пациентов с асимптомным ЗПА или ПХ в течение 5 лет развилась ХИУПК²¹². Однако другой метаанализ показал, что такое прогрессирование заболевания за 5-летний период может быть значительно выше и составлять 21% (от 12% до 29%)²¹³. Примерно 50% пациентов с ХИУПК ранее не имели ЗПА^{214, 215}.

Пациенты с ХИУПК представляют собой группу с широким спектром клинических, гемодинамических и анатомических характеристик заболевания. Клинический результат зависит от доступности и качества первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи, а также от таких факторов, как социальной стигматизации культурных и религиозных представлений. Пациентам, проживающим в регионах, где медицинская помощь малодоступна, часто диагностируют заболевание на поздней

стадии, когда уже невозможно сохранить конечность. По некоторым оценкам, половине всех пациентов с ХИУПК не выполняют реваскуляризацию²¹⁶. Даже в странах с высоким уровнем доходов и качественной медицинской помощью, например в Германии и США, многим пациентам не делают ангиографию и не предпринимают попыток провести реваскуляризацию²¹⁷. Возможно, это объясняется тем, что пациенты находятся в очень тяжелом состоянии, поэтому реваскуляризация не рассматривается как оптимальный вариант лечения. К сожалению, пока не будут получены объективные данные об уровне ампутаций, данные о процессе лечения, которые могли бы объяснить провалы и различия в реваскуляризации и ампутации, также будут недостаточны.

В недавно опубликованном отчете VASCUNET отмечается общее снижение количества проведенных ампутаций в 12 европейских странах, странах Азии и Австралии в период с 2010 по 2014 годы²¹⁸. Распространенность СД, распределение по возрастам и коэффициент смертности так-

же различаются между странами. Несмотря на ограничения, связанные с использованием данных регистровых исследований, эти результаты имеют важное значение и могут указывать на то, что пациенты в изучаемых странах не имеют одинакового доступа к сосудистым вмешательствам. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы обеспечить высокую вероятность сохранения конечности при разных демографических и географических условиях²¹⁸.

У пациентов с подтвержденным ЗПА риск развития ХИУПК выше у мужчин, перенесших ОНМК, пациентов с сердечной недостаточностью, а также у больных с СД¹⁸⁷. Среди пациентов, у которых ХИУПК была выявлена впервые (без ранее диагностированного ЗПА), чаще присутствуют пожилые больные, лица мужского пола, а также пациенты с ССЗ (артериальной гипертензией, перенесенным инфарктом миокарда или ОНМК, сердечной недостаточностью), а также почечной недостаточностью¹⁸⁷. Это вполне объяснимо, так как из-за сопутствующей нейропатии СД тесно ассоцииро-

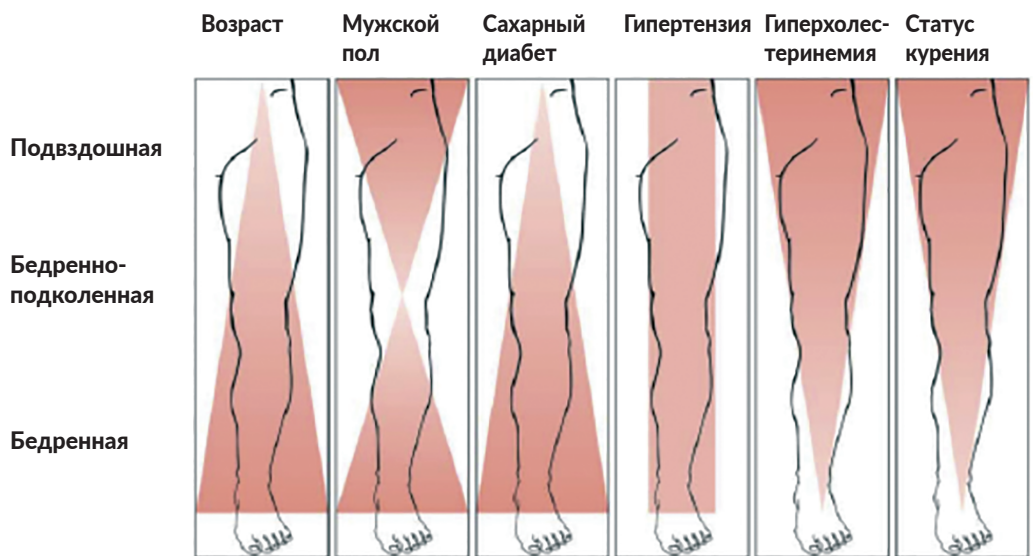


Рис. 2.3 Связь факторов риска с уровнем атеросклеротических очаговых поражений. Выделение красным цветом на анатомической иллюстрации демонстрирует модели факторов риска атеросклеротического поражения артерий²¹⁷ (Репринт из издания N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J. и соавторы «Взаимосвязь сердечно-сосудистых факторов риска с моделью атеросклероза артерий нижних конечностей на примере 2659 пациентов, которым была проведена ангиопластика», Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31:59-63).

ван с впервые диагностированной ХИУПК (отношение шансов (ОШ), 7.45; 95% ДИ, 7.19-7.72). Лечению пациентов, которые находятся в группе риска развития ХИУПК, посвящен Раздел 4 этого руководства. Отметим лишь то, что интенсивное воздействие на факторы риска может значительно улучшить общий прогноз для пациентов с ЗПА. Этим можно частично объяснить снижение смертности среди пациентов с ПХ и ХИУПК в Нидерландах, наблюдаемый в период с 1998 по 2010²¹⁹.

Риск ампутации высок у пациентов с ХИУПК даже после успешной реваскуляризации²²⁰. Неудивительно, что пациенты, поступающие на поздней стадии заболевания и большим объемом потери ткани, подвергаются еще более высокому риску. По результатам одного анализа процент ампутации в течение 4 лет составил 12.1%, 35.3% и 67.3% для классов поражения 4, 5 и 6, соответственно, по классификации Резерфорда²¹⁷.

Анатомические модели заболевания. Обычно ХИУПК является результатом многоуровневого окклюдизирующего поражения периферических артерий. Также часто бывают поражены параллельные части сосудистого пучка, такие как поверхностная бедренная артерия (ПБА) и глубокая артерия бедра (ГАБ). Вовлечение в процесс артерий голени обычно происходит по мере прогрессирования заболевания. Однако поражение конечных ветвей подколенной артерии и бедренно-подколенного сегмента не всегда происходит параллельно. Часто для развития ХИУПК необходимо наличие двух уровней окклюзии артерии. Однако, есть исключение, которое встречается все чаще, — диффузное поражение, затрагивающее конечные ветви подколенной артерии и артерии стопы у пациентов с СД или ХПН. У пациентов с ХИУПК и поражением конечных ветвей подколенной артерии наблюдается наиболее сильная степень поражения, часто с относительным восстановлением кровотока в малоберцовой артерии. У пациентов с сахарным диабетом может также наблюдаться восстановление кровотока в артерии тыла стопы. У пациентов

с ХИУПК и поражением конечных ветвей подколенной артерии сильнее поражена задняя большеберцовая артерия (ЗББА), но часто с относительным восстановлением кровотока в малоберцовой артерии. Целый ряд специфических факторов отвечает за разные типы ЗПА нижних конечностей (Рис. 2.3). Например, женщины более склонны к развитию болезни бедренно-подколенных артерий, а пожилые мужчины и пациенты с диабетом склонны к поражению конечных ветвей подколенной артерии²²¹. Есть также доказательства, что чернокожие люди и азиаты более склонны к развитию дистальной окклюзии^{222, 223}.

ССЗ и риск смертности. Несмотря на некоторые доказательства того, что ситуация с ССЗ в странах с высоким уровнем доходов улучшается, пациенты с ЗПА и ХИУПК по-прежнему остаются в группе риска преждевременной смерти. В исследовании, проводимом в Германии, было выявлено, что риск смерти в течение 4 лет составил 18.9% у пациентов с 1 по 3 класс заболевания по классификации Резерфорда, 52.4% у пациентов с 5 классом заболевания и 63.5% у пациентов с 6 классом заболевания²¹⁷. Любопытно, что до 40% летальных исходов не были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможно, это объясняется тем, что в последнее время значительно улучшилось качество лечения и воздействие на факторы, что положительно повлияло на общую выживаемость пациентов с ССЗ^{224, 225}.

В 2014 году база данных, разработанная в рамках исследования мировых показателей заболеваемости (2010), использовалась для оценки смерти от ЗПА, прожитых лет с поправкой на инвалидность и количество непрожитых лет на примере 21 страны мира в период с 1900 по 2010 г. В 1990 г. смертность от ЗПА, зависящая от возраста, на 100 000 человек населения варьировала от 0.05 у лиц от 40 до 44 лет и до 16.63 у лиц 80 лет и старше. В 2010 году эти показатели увеличились до 0.07 и 28.71, соответственно. В 1990 и 2010 г. уровень смертности повышался с увеличением возраста, при этом показатели в 2010 г. были выше, чем в 1990 г. для всех возрастных категорий.

Общие относительные изменения в средних показателях прожитых лет с поправкой на инвалидность были выше у мужчин и женщин в развивающихся странах по сравнению с развитыми странами. Общие относительные изменения в средних показателях количества непрожитых лет в развитых странах были выше у женщин, чем у мужчин. Исследователи пришли к выводу, что частота потери трудоспособности и смертность, ассоциированная с ЗПА, выросла за последние 20 лет, и что эта заболеваемость стала выше у женщин, чем у мужчин. Кроме того, ЗПА встречаются не только в пожилом возрасте, так как сегодня эта болезнь затрагивает и молодых людей. Наконец, отмечается значительное учащение случаев ЗПА в развивающихся странах мира по сравнению с развитыми странами²²⁶.

Стратегии лечения ХИУПК. В рамках исследования, проводимого в Южной Каролине, были идентифицированы пациенты, которым была сделана реваскуляризация по причине ХИУПК в 1996 и 2005 годах. Также были изучены требования для последующей ампутации и дальнейшей реваскуляризации. Хотя количество реваскуляризаций увеличилось на 33%, показатели по ампутации в течение первого и третьего года практически не изменились: 34% и 43% в 1996 г. и 34% и 40% в 2005 г. Однако, процент пациентов, которым потребовалась дальнейшая реваскуляризация в том же самом календарном году, повысился с 8% до 19%. Исследователи пришли к выводу, что переход к эндоваскулярным вмешательствам стал причиной увеличения количества процедур вторичной медицинской помощи, необходимых для поддержания хороших показателей сохранения конечности. Хотя абсолютное количество ампутаций снизилось, несмотря на большое количество пациентов группы риска, предположения о прямой связи с количеством проведенных реваскуляризаций могут ввести в заблуждение. Таким образом, если количество ампутаций уменьшилось примерно на 500, то количество проведенных реваскуляризаций увеличилось только на 187²²⁷. Как было отмечено ранее, оптими-

зированное управление факторами риска и качественное лечение играют большую роль. Повышенное количество процедур реваскуляризации также может быть связано с большей доступностью эндоваскулярных методов и технологий, а врачи стали свободней применять данные технологии в своей практике²²⁸.

Несомненно, отмечается большое количество процедур реваскуляризации, проводимых с применением эндоваскулярного подхода. В исследовании в Южной Каролине (США) в 1996 г. эндоваскулярный подход применялся в 26% случаев реваскуляризации по причине ХИУПК, в 2005 г. эта цифра увеличилась до 51%²²⁷. Трудно утверждать наверняка, повлияло ли изменение стратегии лечения на сохранение большего количества конечностей и профилактику скоростигшной смерти. Ответ на этот вопрос мы сможем получить только по результатам РКИ. Однако мы обладаем обоснованными данными, которые позволяют предположить, что современные стратегии сосудистых вмешательств (в том числе, широкое применение эндоваскулярных технологий в качестве терапии первой и второй линии) связаны с увеличенным числом пациентов, которым требуется повторная реваскуляризация (с 8% до 19% по данным исследования в Южной Каролине)²²⁷. Еще одним объяснением может послужить тот факт, что сосудистые хирурги стали более настойчиво предлагать пациентам повторное лечение или что у пациентов увеличилась продолжительность жизни.

Краткий вывод. ЗПА становится все более распространенными во всем мире. Большинство пациентов не имеют никаких симптомов заболевания, но болезнь прогрессирует и переходит в ХИУПК или ХИУПК обнаруживается впервые у 10% пациентов (эта цифра может значительно отличаться). Количество женщин с ЗПА продолжает расти, к тому же, у женщин большая вероятность развития симптомного заболевания. К модифицированным факторам риска относятся СД, курение, гипертензия, дислипидемия, ХПН, ожирение и малоподвижный образ жизни.

Несмотря на все положительные изменения в управлении факторами риска и высокое качество лечения, ЗПА и особенно ХИУПК связаны с существенным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов. Если оставлять заболевание без лечения, то риск потери конечности в течение 1 года у пациентов с ХИУПК оценивается примерно в 25%⁵. Однако эта цифра может быть намного выше для некоторых групп пациентов, например, для тех, у кого отмечается обширная потеря ткани. Главное требование для предотвращения потери конечности — интенсивное управление факторами риска и качественное лечение наряду со своевременной НОР. Разница в количестве сделанных ампутаций очень велика в разных странах и даже внутри одной страны. В СВД все больше пациентов проходят процедуру реваскуляризации (эндоваскулярное вмешательство и шунтирование). Частично, этим можно объяснить уменьшение количества ампутаций.

Однако не менее важно улучшать управление сердечно-сосудистыми рисками, качество лечения, сосудистые и эндоваскулярные технологии.

Исследовательские приоритеты	
2.1	Определять количественно и отслеживать появление новых случаев, распространенность, демографические данные и факторы риска, связанные с ХИУПК в разных странах мира.
2.2	Описывать актуальную динамику ХИУПК (в том числе, риски в отношении конечности, сердечно-сосудистые риски и общая смертность в этой популяции) в разных странах мира.
2.3	Описывать актуальные стратегии лечения ХИУПК, применяемые в разных странах мира, и связанные с ними клинические результаты.
2.4	Описывать и отслеживать новые случаи и распространенность нетравматической ампутации нижней конечности в разных странах мира (например, Глобальное исследование ампутации. https://GAS.vascunet.org/).
2.5	Разработать надежную систему для отслеживания количества больших ампутаций в максимально большом количестве стран мира. Благодаря этому, появится возможность изучать тенденции и различия в разных странах мира.

3. ДИАГНОЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ХИУПК

Диагноз и оценка

Диагностическая оценка, оценка тяжести поражения и визуализация при обследовании пациентов с подозрением на ХИУПК, которым рассматривается возможность реваскуляризации, является неотъемлемой частью успешного лечения. Кроме анализа анамнеза и обследования пациента, новым важным инструментом, разработанным обществом сосудистых хирургов является шкала стратификации риска потери конечности Wifl, которая коррелирует с возможностью сохранения конечности и заживлением ран после реваскуляризации. На Рис. 3.1 кратко представлена рекомендуемая схема обследования пациентов с ХИУПК. По возможности, рекомендуется пользоваться этой системой. В отношении пациентов, которым показана реваскуляризация (Раздел 6), можно применять анатомическую схему GLASS (Раздел 5) для определения оптимальной тактики реваскуляризации.

Благодаря технологическому прогрессу, диагностика и визуализация при ХИУПК стала более точной, что позволяет более эффективно отбирать пациентов для реваскуляризации и планировать эту процедуру. Однако авторы исследований хорошо понимают, что доступ к современным диагностическим методам и методам сосудистой визуализации значительно различается в разных странах мира и, что вполне ожидаемо, приводит к появлению самых разных подходов, применяемых в различных медицинских учреждениях²²⁹. Таким образом, будет невозможно, да это и не нужно, дать четкие и строгие рекомендации. Целью скорее является описание общих принципов и соображений, которые разумно можно использовать для оценки пациента, диагностики, определения тяжести поражения конечности и визуализации в условиях, которые есть в большинстве медицинских учреждений.

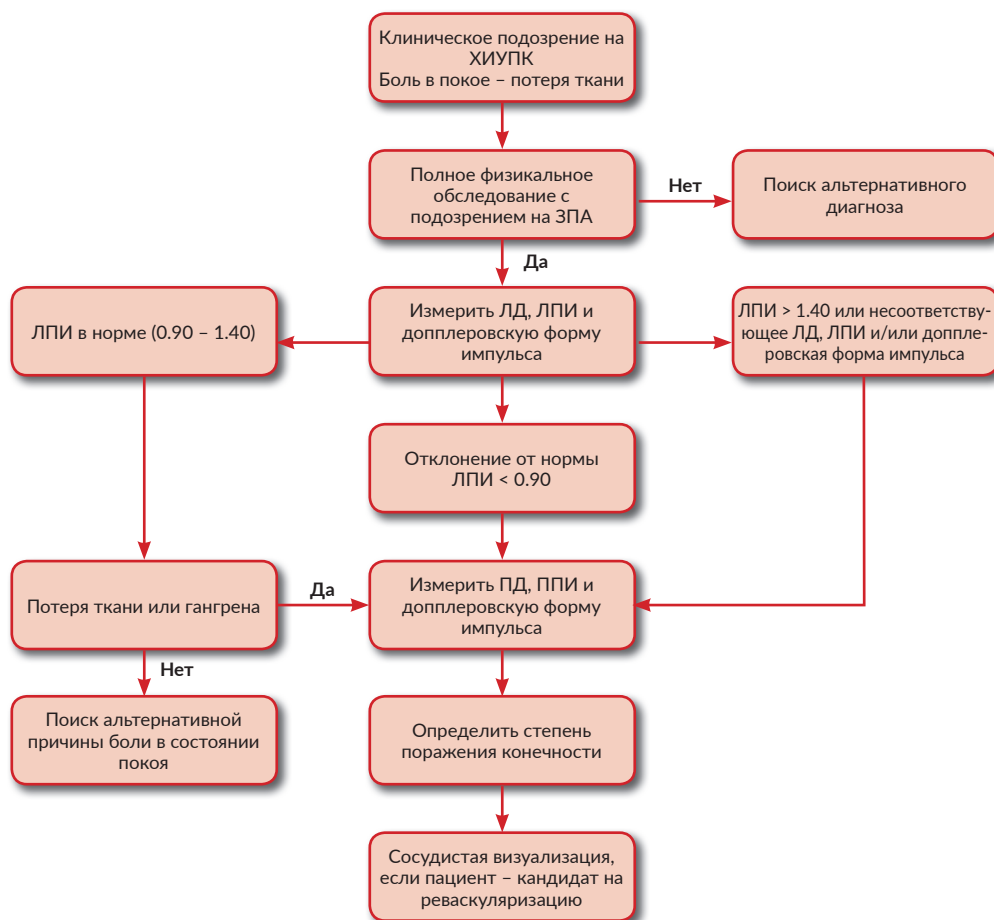


Рис. 3.1. Схема обследования пациентов с подозрением на хроническую ишемию, угрожающую потерей конечности (ХИУПК).

Анамнез

Ишемическая боль в состоянии покоя обычно распространяется на передний отдел стопы и часто усиливается в ночное время. Как правило, таким пациентам требуется прием опиоидных анальгетиков.

Если боль сохраняется больше 2 недель и сопровождается гемодинамическими показателями нарушения перфузии (например, абсолютное значение ЛД < 50 мм рт. ст., абсолютное значение ПД < 30 мм рт. ст.), то диагностируется ХИУПК²³⁰.

Ишемические язвы чаще всего расположены на пальцах и переднем отделе стопы, но могут быть поражены и другие области, особенно у пациентов с диабетической нейропатией, измененной биомеханикой или деформацией стопы. Гангрена обычно развивается в переднем отделе стопы. Дефицит перфузии может угрожать потерей конечности при разных вариантах потери ткани и сопутствующем инфицировании (Раздел 1). Следовательно, все пациенты с признаками или симптомами ХИУПК должны пройти полную оценку состояния сосудов.

Кроме тщательно задокументированной истории жалоб, связанных с состоянием конечности, очень важно подробно описывать сердечно-сосудистые риски, данные о приеме лекарственных препаратов ранее проведенные сосудистые и эндоваскулярные процедуры реваскуляризации, ампутации^{230, 231}. Оценка хрупкости, функционального статуса, качества жизни, связанного со здоровьем также важны^{232, 233}.

Физикальное обследование

Все пациенты с подозрением на ХИУПК должны пройти полное физикальное обследование^{234, 235}. Пальпация пульса на нижних конечностях может помочь определить наличие и объем поражения артерий²³⁶⁻²⁴⁰. Хотя признаки могут быть неспецифичными, но холодные конечности, сухая кожа, мышечная атрофия, потеря волос и дистрофические поражения ногтей на ногах часто наблюдаются у пациентов с ЗПА. Признаки облитерирующего тромбангиита, бледность кожи стопы в поднятом положении и покраснение кожи обычно свойственны для ХИУПК. Время наполнения капилляров обычно превышает 5 секунд, особенно, когда пациент лежит на спине или его нога поднята. Важно не обследовать пациента с подозрением на ХИУПК в положении сидя со спущенными ногами, так как можно получить ложные результаты, касающиеся перфузии стопы.

Многие пациенты с ХИУПК, особенно с СД, сталкиваются с сенсорной, двигательной и автономной нейропатией по типу «высоких перчаток и носков»²³⁹. Это состояние может быть асимптомным или связанным с ощущением покалывания, онемения, слабости или гнучей боли в стопах и лодыжках. Наличие такой нейропатии является главным фактором риска потери ткани. Это состояние необходимо тщательно отслеживать и оценивать при помощи монофиламента и, если возможно, камертона (отсутствие вибрации — первый признак нейропатии этого типа)²⁴¹⁻²⁴⁴. Нейропатия часто приводит к нарушению биомеханики стопы и ее деформации, при этом часто появляются нейропатические (нейроишемические) язвы в местах с нарушенным давлением (весовая

нагрузка). Пациентам с ХИУПК и язвой стопы необходимо проведение теста зондирования кости для оценки глубины поражения и вероятности остеомиелита^{245, 246}.

Неинвазивные гемодинамические тесты

ЛД и ЛПИ. Измерение лодыжечно-го давления и определение ЛПИ (самый высокий показатель ЛД, разделенный на самый высокий показатель систолического давления, измеренного на плече) рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на ХИУПК (Рис. 3.1) в качестве неинвазивного гемодинамического теста первой линии¹⁹. Хотя у многих пациентов с ХИУПК наблюдается значение ЛД <50 мм рт. ст. или явно выраженный сниженный ЛПИ (обычно <0.4), в большинстве случаев ситуация иная, особенно у пациентов с СД и ХПН, у которых могут наблюдаться ригидные артерии голени. При ригидности артерий результат признается аномальным при ЛПИ выше 1.4. Важно понимать, что ригидность сосудов может привести к искусственно завышенным показателям от 0.4 до 1.4²⁴⁷⁻²⁴⁹. Необходимо проанализировать возможность ложных показателей, если значение ЛПИ нормальное или приближенное к норме, но связано с монофазным осциллометрическим импульсом (акустически или визуально на экране)²³. Эти ложно нормальные значения ЛД и ЛПИ являются независимыми предикторами высокой ампутации²⁵⁰. У таких пациентов необходимо получить значения пальцевого давления (ПД) и пальце-плечевого индекса (ППИ), а также другие гемодинамические параметры²⁵¹.

ПД и ППИ. ПД измеряется с использованием мини-манжеток соответствующего размера, которые накладываются на основание большого пальца стопы и присоединяются к обычному манометру. Затем используется фотоплетизмографический или постоянно-волновой доплер для определения возврата кровотока, когда из манжетки постепенно спускается воздух. Для этой цели можно приобрести различные автоматизированные системы. ПД очень редко зависит от несдавливаемости сосудов и пальцевое

давление желательно измерять при ложно повышенных значениях ЛД или ЛПИ, особенно, если эти значения расходятся с результатами анализа формы акустического или визуального импульса. По результатам исследований можно предположить, что ПД является более чувствительным показателем, чем ЛД при диагностике ХИУПК и более точным прогностическим фактором ампутации^{21, 22}. Систолическое ПД обычно на 20-40 мм рт. ст. ниже, чем ЛД. Значение ППИ <0.7 считается отклонением от нормы, а ПД <30 мм рт. ст. обычно связано с тяжелой стадией ишемии^{22, 230, 252}.

Рекомендации		
3.1	Провести детальный сбор анамнеза, чтобы определить симптомы, историю болезни и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с подозрениями на ХИУПК.	Правила надлежащей практики
3.2	Провести полное физикальное обследование сердечно-сосудистой системы пациентов с подозрениями на ХИУПК.	Правила надлежащей практики
3.3	Провести полное обследование стопы, в том числе оценку нейрпатии и зондирование поверхности кости, зондом при наличии открытых язв у пациентов с потерей тканей стопы и подозрениями на ХИУПК.	Правила надлежащей практики

Другие методы неинвазивной диагностики ХИУПК

Альтернативные неинвазивные методы тестирования также могут использоваться для диагностики ХИУПК (Таблица 3.1). Хотя у каждого метода есть свои достоинства и недостатки, в зависимости от локальной доступности и квалификации медицинских специалистов их можно применять в дополнение к оценке ЛД и ПД, а также индексов. Значения сегментарного давления могут предоставить информацию об анатомической локализации заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с ХИУПК, но сегодня этот метод редко применяется, особенно в СВД. Такие неинвазивные методы, как лазерная доплеровская флоуметрия, чрескожная оксиметрия (TcPO₂), давление кожной перфузии и плетизмография применяются для оценки перфузии нижних конечностей^{16, 253}. Однако на показания этих тестов могут влиять самые разные факторы, поэтому они не используются рутинно в большинстве сосудистых центров в мире.

Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
3.4 Измерять давление на уровне лодыжки (ЛД) и лодыечно-плечевого индекса (ЛПИ), как неинвазивный тест первой линии для пациентов с подозрениями на ХИУПК.	1 (сильная)	B (умеренный)	Lijmer ¹⁹ , 1996 Dachun ²⁰ , 2010
3.5 Измерять ЛД и ЛПИ у всех пациентов с подозрениями на ХИУПК и потерей ткани (Рис. 3.1 в полной версии Руководства).	1 (сильная)	B (умеренный)	Aboyans ²¹ , 2008 Salaun ²² , 2018
3.6 Рассмотреть возможность применения альтернативных методов неинвазивной оценки перфузии, в том числе плетизмографии, транскутанной оксиметрии или давление кожной перфузии, в случае, если невозможно оценить показатели давления на уровне лодыжки и пальцах стопы, индексы и форму волны.	2 (слабая)	C (низкий)	Aboyans ²¹ , 2008 Shirasu ²³ , 2016 Salaun ²² , 2018

Таблица 3.1 Сравнение методов неинвазивного тестирования пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК)

Методы	Преимущества	Недостатки
ЛД или ЛПИ	Просто, недорого, быстро, широко применимо Предоставляет данные, позволяющие прогнозировать заживление раны и сохранение конечности Позволяет отслеживать эффективность терапевтического лечения	Из-за несдавливаемых артерий голени, показатели могут быть ложно нормальными или ложно повышенными у пациентов с диабетом, почечной недостаточностью или у пожилых пациентов Не дает информации о локализации поражения
ПД или ППИ	Просто, недорого, быстро Эффективно при наличии поражений Эффективно при наличии несдавливаемых артерий голени Предоставляет данные, позволяющие прогнозировать заживление раны и сохранение конечности Позволяет отслеживать эффективность терапевтического лечения	Обычно нужен большой палец ноги Не предоставляет информации о локализации поражения
Сегментарное давление	Эффективно при начальной анатомической локализации ХИУПК Эффективно для составления плана лечения на основании локализации заболевания Предоставляет данные, позволяющие прогнозировать заживление раны и сохранение конечности Позволяет отслеживать эффективность терапевтического вмешательства	Неточные данные при наличии несдавливаемых артерий голени
TcPo2	Эффективно для оценки микроциркуляции Позволяет прогнозировать заживление раны Позволяет отслеживать эффективность реваскуляризации	Ограниченная точность показателей при наличии отека или инфекции Требует нагрева кожи до $\geq 40^{\circ}\text{C}$ Занимает много времени Ограниченная доказательная база
Давление кожной перфузии	Эффективно для оценки микроциркуляции и заживления раны Позволяет отслеживать эффективность реваскуляризации Позволяет получить результат за более короткий срок, чем при TcPo2	Размер и форма датчика могут повлиять на результат измерений Ограниченная доказательная база

Системы классификации ран и потери ткани

Разработано несколько систем классификации ран и тяжести поражений конечности, которые призваны помочь специалистам принимать более эффективные клинические решения и получать хороший клинический результат²⁵⁴⁻²⁵⁶. Система Wifl¹⁰ основана на трех ключевых факторах: глубина раны, степень ишемии и наличие инфекции (Таблицы 3.2-3.5). Классификация Wifl коррелирует с такими параметрами, как сохранение конечности, риск ампутации и возможность заживления раны, а также с ее помощью можно идентифицировать пациентов, которые, вероятнее всего, получат пользу от реваскуляризации^{68, 69}.

Система классификации тяжести поражения конечности, такая как Wifl, должна

применяться в отношении всех пациентов с подозрениями на ХИУПК (Таблицы 3.2-3.5). Оценка тяжести поражения конечности должна проводиться повторно после эндоваскулярного вмешательства, операциях на стопе или лечения инфекции, а также в случаях, когда есть подозрения на клиническое ухудшение.

Визуализация сосудистой анатомии

Оценку состояния сосудистого русла следует проводить всем пациентам с подозрениями на ХИУПК (Таблица 3.6) с целью определения наличия, степени и тяжести поражения артерий и для принятия обоснованного решения о реваскуляризации. Хотя в последнее время был сделан большой прорыв в методах визуализации, доступ к современным технологиям значительно отличается в разных странах и даже внутри одной страны.

Таблица 3.2. Оценка степени тяжести раны по классификации Wifl

Степень тяжести	Язва	Гангрена
0	Язва отсутствует	Гангрена отсутствует
Клиническое описание: ишемическая боль в состоянии покоя (обычные симптомы + ишемия 3 степени); раны отсутствуют.		
1	Небольшая неглубокая язва дистального отдела конечности или стопы; кость не обнажена, если язва не ограничена дистальной фалангой.	Гангрена отсутствует
Клиническое описание: незначительная потеря ткани. Конечность можно сохранить с ампутацией 1 или 2 пальцев или проведением кожной пластики.		
2	Более глубокая рана с обнаженной костью, суставом или сухожилием; пятка обычно не затронута; неглубокая язва пятки, пяточная кость не затронута.	Гангренозные изменения пальцев стопы.
Клиническое описание: значительная потеря ткани, возможность сохранения конечности с ампутацией (≥ 3) пальцев стопы или стандартная трансметатарзальная ампутация $\pm$ кожная пластика.		
3	Обширная глубокая язва, затрагивающая передний отдел стопы и/или средний отдел стопы; глубокая язва пятки на всю толщину $\pm$ затрагивающая пяточную кость.	Обширная гангрена, затрагивающая передний отдел стопы и/или средний отдел стопы; некроз пятки на всю толщину $\pm$ затрагивающий пяточную кость.
Клиническое описание: обширная потеря ткани, сохранить конечность возможно только при сложной реконструкции стопы (нетрадиционная трансметатарзальная ампутация, ампутация по Шопару или Лисфранку); при больших дефектах мягкой ткани необходима кожная пластика или комплексное лечение раны.		

Для пациентов с ХИУПК, которым показана реваскуляризация (Раздел 6), визуализация должна обеспечить полную анатомическую оценку тяжести поражения. С этой целью должна использоваться система оценки поражений, а именно GLASS (Раздел 5). Крайне важно выполнять качественную визуализацию артерий голени и артерий стопы, особенно если вмешательство выполняется у пациента с потерей ткани. Изучение анамнеза и физикальное обследование зачастую помогают определиться с оптимальным подходом к визуализации. Если у пациента с потерей ткани выявлено заболевание артерий голени, то компьютерная ангиография (КТ-ангиография) и магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография) могут предоставить полезную информацию, но эти методы не позволяют полноценно визуализировать артерии голени и стопы с достаточ-

но хорошим разрешением для дальнейшего планирования лечебных процедур. Многие сосудистые специалисты полагают, что «золотым стандартом» остается цифровая субтракционная ангиография (ЦСА). КТ-ангиография обеспечивает более точное количественное определение кальциноза артерий по сравнению с МР-ангиографией и ЦСА. Селективная внутриартериальная двухэнергетическая КТ-ангиография соединяет в себе контрастное усиление традиционной ангиографии с компьютерной томографией. Если этот метод визуализации доступен, то он позволит осуществить визуализацию артерий бедра у пациентов с почечной недостаточностью²⁵⁷. Эта технология пока находится на этапе развития и не используется в рутинной практике.

Таблица 3.3. Степени тяжести ишемии по классификации Wifl

Степень	ЛПИ	Систолическое давление на уровне лодыжки	ПД, TcPo ₂
0	≥ 0.80	>100 мм рт. ст.	≥ 60 мм рт. ст.
1	0.6-0.79	70-100 мм рт. ст.	40-59 мм рт. ст.
2	0.4-0.59	50-70 мм рт. ст.	30-39 мм рт. ст.
3	≤ 0.39	<50 мм рт. ст.	<30 мм рт. ст.
Плоская или минимально пульсирующая форма волны пульсового объема соответствует 3 степени. Следует измерить ПД или TcPo ₂ , если ЛПИ не определяется из-за несжимаемости (>1.3). Пациентам с диабетом необходимо измерять ПД. Если кальцификация артерий препятствует получению надежных значений ЛПИ и ПД, то ишемия документируется на основании значений TcPo ₂ , давления кожной перфузии или записями пульсового наполнения. Если значения ПД и ЛПИ указывают на разные степени ишемии, первостепенное значение будет иметь показатель ПД.			

Таблица 3.4. Степень тяжести инфекции стопы по классификации Wlfi

Клиническое проявление инфекции	SVS	Степень тяжести по классификации ЦСА/PEDIS
Симптомы или признаки инфекции отсутствуют.	0	Инфекция отсутствует
Инфекция присутствует, если отмечается не менее 2 признаков: • Локальный отек или уплотнение • Покраснение вокруг язвы размером от >0.5 до ≤2 см • Локальная чувствительность при нажатии или боль • Локальная гипертермия • Гнойное отделяемое (густое, непрозрачное или белое отделяемое с кровью)		
Локальная инфекция, распространяющаяся только на кожу и подкожную клетчатку (не затрагивает более глубокие ткани, систематические признаки, описанные ниже, отсутствуют). Необходимо исключить другие причины воспалительной реакции кожи (например, травма, подагра, острая диабетическая нейроостеоартропатия, трещина, тромбоз, венозный застой).	1	Умеренная
Локальная инфекция (см. описание выше) с покраснением размером >2 см или инфекция, затрагивающая более глубокие, чем кожа и подкожные ткани, структуры (например, абсцесс, остеомиелит, септический артрит, фасцит). Отсутствие признаков воспалительной реакции (см. описание ниже).	2	Средняя
Локальная инфекция (см. описание выше) с подозрением на синдром системной воспалительной реакции при наличии двух и более признаков: • Температура >38°C или <36°C • ЧСС >90 ударов в минуту • ЧДД > 20 дыхательных движений в минуту или РаСО₂ >32 мм рт. ст. • Лейкоциты > 12 000 или < 4 000 клеток/мм³ или 10% незрелых форм	3	Тяжелая
^a ишемия может усложнять или повышать степень тяжести любой инфекции. Системная инфекция иногда может проявляться вместе с другими клиническими признаками, такими как гипертензия, спутанность сознания, рвота или метаболическими нарушениями, например ацидозом, тяжелой гипергликемией и впервые выявленной азотемией.		

Ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС). ДС обычно является первым методом в выборе визуализации, а иногда и единственным доступным. Используя ДС, можно получить информацию об анатомическом расположении и степени заболевания, а также объемной скорости кровотока^{258, 259}. Возникают трудности с визуализацией аорто-подвздошных сегментов, что объясняется конституционными особенностями телосложения, скоплением газов в кишечнике и кишечной перистальтикой. Однако о наличии поражения аорто-подвздошного сегмента можно предполагать по форме импульса в общей бедренной артерии (ОБА). В сегменте конечных ветвей подколенной артерии оценка состояния артерий может представлять технические сложности, особенно при наличии кальцификации артерий и потере прилегающей ткани. Некоторые сосудистые специалисты рекомендуют выполнять ультразвуковое исследование с использованием контрастного вещества

для улучшения визуализации, однако клинические исследования в этой области практически не проводились²⁶⁰. Хотя результаты большого количества исследований показывают, что ДС уступает другим методам визуализации, таким как ЦСА, оно имеет ряд преимуществ в качестве метода первой линии, в том числе - неинвазивный характер, низкую стоимость, отсутствие необходимости применения йодсодержащих контрастных препаратов, отсутствие ионизирующего излучения и необходимости устанавливать стационарное оборудование (т.е. оборудование мобильное)^{25, 261, 262}. Главный недостаток ДС заключается в том, что метод затратен по времени и является оператор-зависимым, а также оно не позволяет получить полную картину поражения артериального русла. ДС также недостаточно качественно оценивает коллатеральный кровоток и резерв. Наконец, сохраненные изображения обычно трудно интерпретировать спустя некоторое время.

Рекомендация				
3.7	Рассмотреть дуплексное сканирование как метод сосудистой визуализации первой линии у пациентов с подозрениями на ХИУПК.	2 (слабая)	B (умеренный)	Hingorani, ²⁴ 2008
3.8	Рассмотреть неинвазивные методы сосудистой визуализации (дуплексное сканирование, КТ-ангиография, МР-ангиография), если возможно, до проведения инвазивной (катетерной) ангиографии пациентам с подозрениями на ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	2 (слабая)	B (умеренный)	Larch ²⁵ , 1997 Adriaensen ²⁶ , 2004 Hingorani ²⁷ , 2004 Collins ²⁸ , 2007 Hingorani ²⁴ , 2008 Met ²⁹ , 2009

КТ-ангиография. За последние годы был сделан большой прорыв в точности и времени получения результатов при проведении КТ-ангиографии. Современная КТ-ангиография быстро генерирует снимки в высоком разрешении с контрастированием, которые можно просмотреть в разных плоскостях или в виде трехмерных реконструкций^{25, 263-265}. Был проведен метаанализ, сравнивающий эффективность КТ-ангиографии и ЦСА, которые чаще всего выполняются пациентам с ПХ. По результатам этого анализа КТ-ангиография более чувствительна и специфична в аорто-подвздошном сегменте (95% и 96%, соответственно) и бедренно-подколенном сегменте (97% и 94%), а в сегменте конечных ветвей подколенной артерии результаты оказались чуть хуже (95% и 91%)²⁹. Исследователи особенно подчеркнули сложности, с которыми они столкнулись при визуализации кальцинированных артерий, когда из-за артефакта, связанного с движением, отложения кальция казались на ангиограмме намного больше, чем они есть на самом деле. В связи с этим может снижаться точность результатов при обследовании пациентов с ХИУПК, особенно в сегменте конечных ветвей подколенной артерии. По этой причине во многих медицинских учреждениях КТ-ангиография преимущественно применяется для планирования вмешательства только в аорто-подвздошном и бедренно-подколенном сегментах²⁶⁶.

Контраст-индуцированная нефропатия может стать серьезной проблемой^{57, 267, 268} у пациентов с сопутствующей почечной патологией, а также при наличии факторов риска. Существуют различные руководства, описывающие эту проблему и ее решение^{270, 271} и во многих стационарах действуют свои правила, направленные на снижение рисков.

К сожалению, медицинские практики сильно различаются, поэтому невозможно установить четкие и строгие единые рекомендации. Наконец, отметим, что во время КТ-ангиографии пациент подвергается значительной дозе ионизирующего излучения^{26, 272}.

МР-ангиография. МРА дает возможность получить ангиограммы, сопоставимые по качеству ЦСА изображениям, при этом пациент не подвергается ионизирующему излучению и воздействию йодсодержащего контрастного вещества, что позволяет значительно снизить частоту развития контраст-индуцированной нефропатии.^{27-29, 57, 263-269, 272-276}. Методы визуализации с временным разрешением могут точно визуализировать характер кровотока, что может быть полезным для оценки потока крови в конечных ветвях подколенной артерии. По результатам метаанализа МРА также показала лучшую специфичность и чувствительность по сравнению с КТ-ангиографией и ДС²⁷⁶. Хотя стандартная временная МРА может переоценивать степень артериального стеноза, более новые методы предполагают, что неконтрастная МРА по-прежнему остается эффективным методом визуализации пациентов с ХИУПК, так как позволяет точно оценить состояние дистальных сосудов нижних конечностей²²⁷. Однако МРА не может визуализировать кальцификацию сосудистых стенок, поэтому сложность операции и эндоваскулярной реваскуляризации может быть недооценена. Контрастная МРА с использованием контрастного вещества на основе гадолиния, как правило, предпочтительнее, так как она обеспечивает высокое отношение контраст/шум, лучшее пространственное разрешение, более быстрый захват изображения и меньшее количество артефактов.

МРА с разрешением по времени особенно эффективна для визуализации поражений конечных ветвей подколенной артерии²⁷⁴. Наконец, МРА дает возможность получить трехмерную карту всего артериального бассейна и дополнительно максимально точно визуализировать конечные ветви подколенной артерии и артерии стопы в специализированных центрах. К недостаткам МРА можно отнести потенциальную переоценку стеноза, проблемы с визуализацией рестеноза в сегменте, несовместимость с имплантированными приборами (кардиостимуляторы и дефибрилляторы), более длительный захват изображения и присутствие артефактов. Переносимость МРА у пациентов хуже, чем КТ-ангиографии, из-за

клаустрофобии. Точная интерпретация ангиограмм должна осуществляться соответствующим специалистом, таким как сосудистый радиолог, что необходимо для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации. Оборудование для МРА дорогое, но при этом его можно использовать для других несосудистых магнитно-резонансных исследований. В некоторых развивающихся и развитых странах доступ к МРА крайне ограничен и, соответственно, специалисты по работе с оборудованием также отсутствуют²²⁹. Наконец, контрастное усиление гадолинием связывают с нефрогенным системным фиброзом, преимущественно у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1.73 м²²⁷⁸.

Таблица 3.5. Клинические стадии риска большой ампутации конечности по классификации Wifl

Риск ампутации	Предлагаемые клинические стадии	Диапазон показателей по Wifl
Очень низкий	Стадия 1	W0 I0 f0,1
		W0 I1 f0
		W1 I0 f0,1
		W1 I1 f1 0
Низкий	Стадия 2	W0 I0 f1,2
		W0 I1 f1
		W0 I2 f0,1
		W0 I3 f0
		W1 I0 f1,2
		W1 I1 f1
		W1 I2 f0
		W2 I0 f0/1
Средний	Стадия 3	W0 I0 f1,3
		W0 I2 f1,2
		W0 I3 f1,2
		W1 I0 f1,3
		W1 I1 f1,2
		W1 I2 f1
		W1 I3 f0,1
		W2 I0 f1,2
		W2 I1 f0,1
		W2 I2 f0
		W3 I0 f0,1
Высокий	Стадия 4	W0 I1,2,3 f1,3
		W1 I1 f1,3
		W1 I2,3 f1,2,3
		W2 I0 f1,3
		W2 I1 f1,2,3
		W2 I2 f1,2,3
		W2 I3 f0,1,2,3
		W3 I0 f1,2,3
		W3 I1,2,3 f0,1,2,3

Таблица 3.6. Сравнение разных методов визуализации пациентов с хронической ишемией, угрожающей конечности (ХИУПК)

Методы	Преимущества	Недостатки
ДС	• Неинвазивное • Недорогое • Быстрое, широко доступно в разных странах • Полезно для оценки эффективности вмешательства	• Высокая зависимость от оператора • Ограниченная возможность визуализации подвздошных артерий из-за конституционных особенностей телосложения и скопления кишечных газов • Затрудненное обследование из-за кальциноза • Большинство исследований ДС проводились в смешанной популяции, поэтому валидность ангиограмм у пациентов с ХИУПК точно не подтверждена
КТ-ангиография	• Неинвазивная • Положительное отношение пациентов к процедуре. Возможность оценить артерии после предыдущего стентирования • Применима к пациентам, которым противопоказана МР-ангиография	• Искажение ангиограмм из-за кальцинированных поражений артерий • Потенциально нефротоксичные контрастные вещества. Радиационное воздействие • Менее надежна для визуализации конечных ветвей подколенной артерии • Пациенты с ХИУПК, которым требуется полная оценка артерий нижних конечностей (в том числе и стопы) для планирования процедуры реваскуляризации, недостаточно представлены в текущих исследованиях. Клиническая ценность КТ-ангиографии для целевой популяции с ХИУПК остается неясной.
МР-ангиография	• Неинвазивная • Отсутствует ионизирующее излучение • Кальцинированные поражения артерий не влияют на результат • Трехмерные ангиограммы всей артериальной сети в проекции максимальной интенсивности • Визуализация артерий помогает выбрать оптимальный метод реваскуляризации	• Небезопасно для пациентов с кардиостимуляторами и дефибрилляторами, а также клипсами для аневризмы сосудов головного мозга • Возможная переоценка степени стеноза • Металлические клипсы могут привести к появлению артефактов, имитирующих окклюзию артерий • Венозные тромбозы могут затруднить визуализацию артерий ниже колена
Субтракционная ангиография	• Показывает полную карту артерий нижних конечностей • Интерпретация ангиограмм не представляет сложности для большинства специалистов, наблюдающих пациентов с ХИУПК • Селективное размещение катетера при ангиографии нижних конечностей позволяет усилить качество изображения, снизить дозу контрастного вещества и повысить чувствительность у пациентов с ХИУПК	• Ионизирующее излучение и использование контрастного вещества • Альтернативно можно использовать двуокись углерода и магнитно-резонансные контрастные вещества (например, гадолиний) • Осложнения после катетеризации, несмотря на улучшенные технологии введения катетеров и проводников

МРА стопы. У пациентов с ХИУПК наблюдается высокая частота поражения конечных ветвей подколенной артерии и артерий стопы. Крайне желательно определить точное место поражения его протяженность и

степень тяжести, а также проходимость сосудов, через которые осуществляется кровоток, перед планированием реваскуляризации. В специализированных медицинских центрах сравнили ЦСА и МРА с контраст-

ным усилением и пришли к выводу, что последний метод обеспечивает высокую чувствительность диагностики поражения конечных ветвей подколенной артерии и артерий стопы (92%)²⁷⁹. Магнитно-резонансную визуализацию перфузии можно проводить для оценки общей перфузии стопы до и после вмешательства^{280, 281}. Отметим, что при медленном кровотоке изображения могут наслаиваться друг на друга, затрудняя визуализацию анатомии артерий.

В заключение отметим, что МРА все еще находится в стадии развития и время покажет, смогут ли преимущества данного метода компенсировать его недостатки. Стоит также заметить, что доступ к большинству современных технологий различается в разных странах мира.

Рекомендация		
3.9	Получить ангиограммы нижней конечности (метод и техника визуализации определяются доступностью оборудования и компетентностью специалистов на локальном уровне). Должны быть сделаны ангиограммы голени и стопы всем пациентам с подозрением на ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	Правила надлежащей практики

Катетерная ЦСА. С появлением ДС, КТ-ангиографии и МР-ангиографии числовая субтракционная ангиография сегодня проводится не так часто, но многие сосудистые специалисты все еще считают этот метод диагностики золотым стандартом визуализации пациентов с подозрениями на ХИУПК, особенно при наличии поражения конечных ветвей подколенной артерии²⁸². Сторонники ЦСА также указывают на возможность проведения визуализации в том же учреждении, где наблюдается пациент, без обращений в специализированные центры. Другие сосудистые специалисты уверены, что ЦСА устарел как метод диагностики. При проведении ЦСА количество йодсодержащих контрастных препаратов и доза ионизирующего излучения сведены к минимуму, но при этом сохраняется хорошее качество визуализации дистальных сосудов^{268,283-285}. В целом стоит отметить, что

ЦСА широко доступна, а вероятность возникновения осложнений при проведении диагностики низкая^{283, 286}.

СО₂-ангиография. СО₂-ангиография может применяться в тех случаях, когда у пациентов имеется аллергическая реакция на контрастное вещество или тяжелая степень ХПН. К сожалению, этот метод диагностики вызывает значительный дискомфорт у пациентов. Считается, что СО₂-ангиография уступает ангиографии с введением йодсодержащего контрастного вещества, но, тем не менее, этот метод визуализации также может быть полезен. Отмечается общая тенденция ухудшения качества визуализации, чем более дистальные отделы нужно визуализировать⁸⁷. Автоматические инъекторы могут повысить безопасность и качество визуализации.

Перфузионная ангиография. Это новый метод визуализации, который проводится в специально отведенном помещении и позволяет получить ангиограммы стопы с разрешением во времени. Этот метод помогает поставить диагноз и определиться с оптимальным способом реваскуляризации. В результате перфузионной ангиографии специалисты получают количественную информацию о функциональном статусе перфузии стопы, что является шагом вперед к эффективной функциональной визуализации стопы²⁸⁸.

Выводы

Необходимо внимательно изучать анамнез и проводить полное физикальное обследование всех пациентов с подозрениями на ХИУПК, после чего рекомендуется проводить неинвазивное исследование гемодинамических показателей. Все эти исследования доступны в большинстве медицинских учреждений по всему миру. Авторы этого руководства рекомендуют пользоваться системой классификации для оценки степени поражения конечности (например, классификация Wiffl), в которой объединены ключевые элементы (глубина раны, степень выраженности ишемии, наличие инфекции), которые соотносятся с риском ампутации

и вероятностью заживления раны. Следующий шаг — получить диагностические ангиограммы высокого качества, чтобы определиться с методом реваскуляризации (Раздел 6). Это относится только к тем пациентам, которым показана реваскуляризация. Выбор метода реваскуляризации очень сильно зависит от имеющегося оборудования и квалификации специалистов (Рис. 3.2). Если условия позволяют, то предпочтительным методом неинвазивной визуализации является ДС. Однако для более полной неинвазивной анатомической визуализации следует рассмотреть МР-ангиографию или КТ-ангиографию.

Катетерная ЦСА представляет собой золотой стандарт визуализации, особенно, если необходимо получить ангиограммы конечности ниже колена. Однако во многих медицинских учреждениях ДС выполняют, только если МР-ангиография или КТ-ангиография недоступны, или эти и методы не-

достаточно эффективны для визуализации анатомии артерий, а также в тех случаях, когда пациентам предстоит эндоваскулярное вмешательство. Ни одному пациенту с подозрением на ХИУПК и возможностью сохранения конечности нельзя отказывать в реваскуляризации без предварительного проведения полной ангиографии голени и стопы.

Приоритеты в исследованиях

3.1 Определить оптимальные методы оценки перфузии стопы и сопоставить результаты со стадией заболевания и ответом на лечение.

3.2 Валидировать метод ультразвукового исследования с контрастным усилением для пациентов с ХИУПК.

3.3 Определить оптимальные стратегии для сокращения новых случаев нефропатии, индуцированной введением контрастного вещества, среди пациентов с ХИУПК.

3.4 Улучшить неинвазивную визуализацию сосудистой системы стопы, используя метод МР-ангиографии.

4. ЛЕЧЕНИЕ

ХИУПК — это конечная стадия проявления системного атеросклероза. Пациенты часто страдают сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что приводит к высокой смертности по причине инсульта и инфаркта миокарда. Если не выявить вовремя и не воздействовать на факторы риска и коморбидные состояния, то прогнозы по ХИУПК обычно неутешительные: уровень смертности в течение 1 года после постановки диагноза составляет от 20% до 26%^{5,30,154,213,219,220,230,289}.

В исследовании с участием 574 пациентов с ХИУПК, которым не была выполнена реваскуляризация, через 2 года, 31.6% пациентов умерли, преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний, а 23% потребовалась высокая ампутация²⁹⁰.

Цель лечения пациентов с ХИУПК заключается не только в функциональном сохранении конечности, но и в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что может быть достигнуто

благодаря интенсивной модификации факторов риска и применению эффективного лечения^{31,32,224}. В то время как некоторые факторы риска, такие как возраст и пол, модифицировать не представляется возможным, мы можем повлиять на гиперлипидемию, гипертензию, диабет, курение и малоподвижный образ жизни.

Антитромбоцитарная терапия. Настоятельно рекомендуется назначать антиагрегационные препараты всем пациентам с симптомным проявлением ЗПА для снижения риска развития значительных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE)^{33,34,291}. Коллектив исследователей антиагрегационных препаратов провел метаанализ исследований, выполненных до 1997 года³³. Всего в исследования было включено 135 000 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца или ЗПА (ПХ), которые получали лечение антиагрегационными препаратами и 77 000 пациентов в кон-

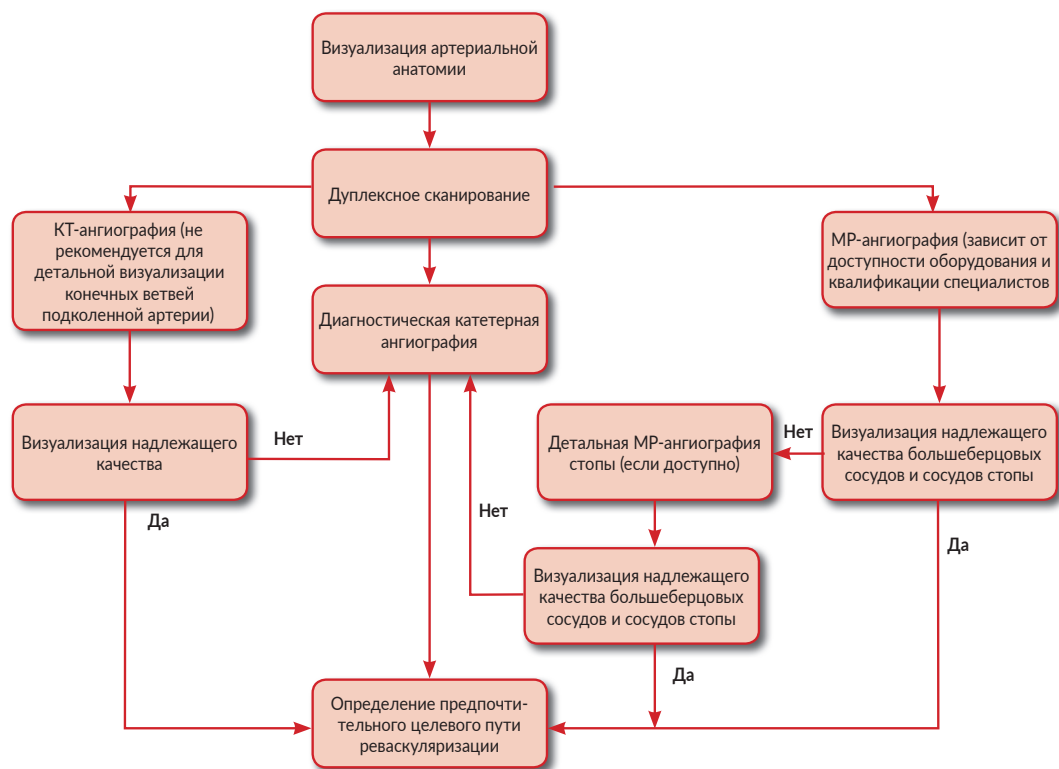


Рис. 3.2. Рекомендуемый алгоритм действий для проведения анатомической визуализации пациентов с хронической ишемией, угрожающей конечности (ХИУПК), которым показана реваскуляризация. В некоторых случаях, будет более приемлемо перейти сразу к ангиографической визуализации (КТ-ангиографии, МР-ангиографии или рентгеноконтрастной ангиографии), пропустив дуплексное сканирование.

трольной группе. В группе антитромбоцитарной терапии наблюдалось снижение ЗНСС на 22%. Было показано, что прием 75-150 мг аспирина в день также эффективен, как и прием более высоких доз препарата, но при этом снижается риск кровотечения³³. В более позднем метаанализе изучалось специфическое преимущество аспирина в 16 исследованиях вторичной профилактики с участием 17 000 пациентов³⁴. Результаты исследований подтвердили преимущество антитромбоцитарных препаратов: и у мужчин, и у женщин снизилось число ЗНСС на 18.2%. Исследование профилактики критической ишемии нижних конечностей (CLIPS) сравнило преимущество приема 100 мг аспирина в день с приемом плацебо у 185 пациентов с симптомами ЗПА и ЛПИ <0.85 или ППИ <0.6. По результатам исследования сообщалось

о снижении риска сосудистых событий на 64 % по сравнению с 24% снижением риска в группе плацебо²⁹¹.

Однако, в последнее время в литературе появляется все больше доказательств того, что альтернативные аспирину препараты, такие как тиклопидин, дипиридамол и клопидогрел, могут быть более эффективными^{35, 292-294}. В исследовании клопидогрел против аспирина у пациентов с риском ишемических событий (CAPRIE), несмотря на то что оно не было изначально спланировано для пациентов с ХИУПК, сравнили применение 75 мг клопидогрела и 325 мг аспирина в день у пациентов с ЗПА. В результате отмечалось снижение ЗНСС на 8.7% в группе пациентов, получающих клопидогрел по сравнению с группой аспирина. Значительной разницы в риске кровотечения

между двумя препаратами не наблюдалось³⁵.

Было также показано, что другие анти-тромбоцитарные препараты, такие как тикагрелор и ворапаксар, снижают ЗНСС у пациентов с ЗПА²⁹²⁻²⁹⁴. Однако преимуществ этих препаратов перед клопидогрелом показано не было^{36,294-298}. В исследовании EUCLID с участием 13 885 пациентов с симптомным ЗПА и ЛПИ ≤ 0.8 сравнили тикагрелор с клопидогрелом³⁶. Хотя оба препарата имеют схожий профиль безопасности, преимущество тикагрелора по отношению к клопидогрелу не было доказано. В рамках исследования по оценке действия ворапаксара по профилактике инсультов и инфарктов у пациентов с атеросклерозом – тромболизис при инфаркте миокарда 50 (TRA2" P-TIMI 50) изучили влияние ворапаксара, антагониста протез-аз-активируемого рецептора 1, на вторичную профилактику ишемических событий у пациентов со стабильным течением атеросклероза, в том числе симптомным ЗПА²⁹⁵.

Острая ишемия нижних конечностей, ранее заданная конечная точка исследования, сократилась на 41% в группе пациентов с ЗПА²⁹⁸. Однако, применение ворапаксара было ассоциировано с увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку²⁹⁶. В рамках метаанализа прием ворапаксара вместе с аспирином не показал большого влияния на снижение ЗНСС у пациентов с атеросклерозом и в то же время немного увеличилась частота внутричерепных кровоизлияний²⁹⁴. Наконец, по результатам метаанализа, в котором сравнивалось действие тикагрелора, тиклопидина, аспирина, цилостазола, пикотамида, ворапаксара и клопидогрела, в качестве монотерапии или в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов с ЗПА, было обнаружено, что монотерапия клопидогрелом обладает лучшим профилем безопасности и эффективности (снижение ЗНСС)²⁹⁷.

Рекомендация	Степень	Уровень доказательства	Ключевые ссылки
4.3 Назначать всем пациентам с ХИУПК анти-тромбоцитарную терапию	1 (сильная)	A (высокий)	Коллаборация исследователей антитромбоцитарных препаратов ³³ , 2002 Коллаборация исследователей антитромбоцитарных препаратов ³⁴ , 2009
4.4 Рассмотреть возможность применения препарата клопидогрел в качестве препарата выбора для антитромбоцитарной монотерапии у пациентов с ХИУПК.	2 (слабая)	B (умеренный)	CAPRIE ³⁵ , 1996 Hiatt, ³⁶ 2017
4.5 Рассмотреть возможность применения аспирина в низкой дозировке и препарата ривароксабан 2.5 мг два раза в день с целью снижения частоты неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности (НИСК) и сердечно-сосудистых рисков для пациентов с ХИУПК.	2 (слабая)	B (умеренный)	Anand ³⁷ , 2018
4.6 Не использовать антагонисты витамина К для лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	B (умеренный)	Anand ³⁸ , 2007

Длительная ДАТ или системная антикоагулянтная терапия с приемом антагонистов витамина К не показана при ЗПА^{299,300}. Роль антикоагулянтов прямого действия на данный момент активно изучается. В результа-

те многоцентрового рандомизированного исследования COMPASS с участием 7470 пациентов со стабильным средним уровнем выраженности ЗПА было выявлено, что небольшие дозы ривароксабана (перораль-

ный ингибитор фактора Ха) в комбинации с аспирином снижают ЗНСС (летальный исход, инфаркт миокарда или инсульт) и значительные неблагоприятные ишемические события со стороны конечности (НИСК), по сравнению только с аспирином³⁷. В исследование включались пациенты, которым ранее была проведена реваскуляризация на артериях нижней конечности, выполнена ампутация, а также пациенты с ПХ и показателем ЛПИ <0.9 , установленным стенозом периферических артерий $>50\%$ или стенозом сонной артерии $>50\%$. В общем, у 8.5% пациентов в исследовании ЛПИ составлял <0.7 . В этой популяции отмечалось значительное снижение НИСК, большой ампутации и острой ишемии нижних конечностей по сравнению с пациентами, которые принимали только аспирин³⁰¹. Эта комбинация препаратов была связана с небольшим, но статистически значимым увеличением частоты клинически значимых кровотечений. Хотя результаты исследования многообещающие, преимущества и недостатки комбинации малых доз ривароксабана и аспирина для пациентов с ХИУПК до конца не определены. Кроме того, такая комбинация препаратов сейчас не везде может быть доступна.

Продолжающееся на данный момент исследование VOYAGER (идентификационный номер исследования в регистре ClinicalTrials.gov NCT02504216) сравнивает схемы лечения пациентов с ЗПА, которым была проведена реваскуляризация с применением этих же антитромбоцитарных препаратов³⁰².

Гиполипидемическая терапия. В исследовании защиты сердца (HPS) проводилась оценка эффекта снижения уровня липидов в крови на сердечно-сосудистые события у пациентов с ЗПА, включая больных с ХИУПК⁴⁰. Другие исследования, схожие по дизайну, ограничивались включением пациентов только с ПХ⁴¹. В исследовании HPS приняло участие 20 536 пациентов группы высокого риска с концентрацией общего холестерина не менее 135 мг/дл (3.5 ммоль/л). Участников в случайном порядке разделили на две группы. В первой группе пациенты получали симвастатин 40 мг/день, во вто-

рой плацебо. В группе симвастатина отмечалось 25% (95% ДИ, 16%-33%) снижение относительного риска значимого сосудистого события среди пациентов, у которых изначально не было истории коронарного синдрома⁴⁰. Было отмечено, что снижение уровня липидов оказалось более эффективным у пациентов с концентрацией холестерина в крови >135 мг/дл (> 3.5 ммоль/л). Также наблюдалось значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий ($P < 0.0001$) в подгруппе пациентов с ЗПА.

В Кокрановском обзоре оценивалось 18 исследований гиполипидемической терапии с участием 10049 пациентов с ЗПА^{39, 42}. В большинство исследований были включены пациенты с ПХ и только в некоторых исследованиях принимали участие пациенты с ХИУПК. Только одно исследование показало отрицательный результат липидоснижающей терапии. Когда это исследование исключили из обзора, анализ показал, что гиполипидемическая терапия значительно снижает риск общих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА (ОШ, 0.74; ДИ, 0.55-0.98)⁴². Это объясняется положительным эффектом на общие коронарные события (ОШ, 0.76; ДИ, 0.67-0.87).

Влияние статинов может быть связано не только с их способностью снижать уровень липидов, но и уменьшать воспаление у пациентов с ЗПА^{303, 304}. Метаанализ индивидуальных данных пациента включал в себя 54 проспективных когортных исследования и показал, что биомаркеры воспаления являются независимыми предикторами сосудистого риска, в той же степени, что артериальное давление и уровень холестерина³⁰⁵. Даже после поправок на возраст, пол и традиционные факторы риска, установлено, что у пациентов с ЗПА повышен уровень воспалительных цитокинов, белков острой фазы и растворимых форм молекул адгезии³⁰⁶. Тем не менее, хотя сосудистый риск, связанный с воспалением, достаточно высок, а результаты противовоспалительной терапии на животных моделях многообещающие, пока остается неизвестным, снижает ли подавление воспаления частоту сосудистых событий.

В исследовании JUPITER изучалось использование интенсивной терапии статинами (розувастатин 20 мг ежедневно vs. плацебо) для первичной профилактики^{307, 308}. Всего в исследовании приняло участие 17 802 пациента с низким уровнем холестерина ЛПНП и высоким сосудистым риском, основанным на провоспалительном биомаркере (высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка). Исследователи выявили снижение частоты значительных сосудистых событий на 44%, в том числе снижение частоты инфаркта миокарда на 54%, инсульта на 48%, потребности в реваскуляризации на 46%, тромбоза глубоких вен или эмболии легких на 43% и смертности на 20%. Самый большой абсолютный риск и самое большое снижение абсолютного риска наблюдалось среди пациентов с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Сегодня нам доступны результаты нескольких исследований, которые показывают снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с диагностированным атеросклерозом после интенсивной терапии статинами^{43, 224, 309, 310}. Масштабное ретроспективное когортное исследование, проводимое Министерством по делам ветеранов США, показало снижение уровня смертности и уменьшенное количество больших ампутаций среди пациентов с подтвержденным ЗПА, получавших интенсивную терапию статинами³¹¹. Наиболее распространенным побочным эффектом, возникающим при терапии статинами являются миалгии, которые могут ограничивать применение терапии. Учитывая это, доза статина может быть снижена до максимально переносимой, кроме того, можно назначить второй препарат из другой группы для снижения уровня холестерина.

В последних (2013, 2018 гг.) руководствах от Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по снижению холестерина рекомендуется применять статины средней и высокой интенсивности всем пациентам с подтвержденными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в

том числе ЗПА^{312, 313}. Было показано, что и розувастатин (20-40 мг) и аторвастатин (40-80 мг) являются эффективными препаратами³¹⁰. Рекомендации 2018 года выделяют пациентов "очень высокого риска" симптомным проявлением ЗПА и еще одним и более фактором риска (возраст старше 65 лет, наследственная гиперхолестеролемиа, ранее проведенная коронарная реваскуляризация, СД, гипертензия, ХПН, курение, хроническая сердечная недостаточность). Все они применимы к подавляющему большинству пациентов с ХИУПК. Для этой популяции рекомендована высокоинтенсивная/максимально переносимая доза статинов, а если во время лечения уровень холестерина ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл (1.8 ммоль/л), то следует рассмотреть возможность дополнительного приема эзетимиба³¹³.

В арсенале фармацевтических препаратов появились новые вещества, снижающие уровень липидов. Протеиновая конвертаза субтилизин кексинового типа 9 (PCSK9) приводит к деградации рецептора ЛПНП в печени и является важной потенциальной мишенью для агентов, снижающих уровень холестерина ЛПНП. В исследовании FOURIER было продемонстрировано дополнительное преимущество препарата эволокумаб (ингибитор PCSK9) в снижении ЗНСС у пациентов с ЗПА, уже принимающих статины³¹⁴. Комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по причине нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации была статистически значимо снижена у пациентов с ЗПА, которые получали лечение ингибитором PCSK9 эволокумабом (отношение рисков (OR), 0.79; P 1/4 0.0040). Также наблюдалось снижение НИСК, в том числе острой ишемии нижних конечностей и большой ампутации. Необходимо проведение дальнейших исследований в субпопуляции ЗПА, включая пациентов с ХИУПК.

Крайне желательно проводить дальнейшие исследования этих препаратов в группе пациентов с ЗПА высокого риска, в том числе пациентов с ХИУПК.

Рекомендация	Степень	Уровень доказатель-ства	Ключевые ссылки
4.7 Применять средне- или высокоинтенсивную терапию статинами для снижения общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	A (высокий)	Leng ³⁹ , 2000 Совместная исследовательская группа по защите сердца ⁴⁰ , 2002 Meade ⁴¹ , 2002 Aung ⁴² , 2007 Mills ⁴³ , 2011 Rodriguez ⁴⁴ , 2017

Рекомендация			
4.14 Назначать анальгетики соответствующей дозировки пациентам с ХИУПК, испытывающим боль в нижней конечности и стопе в состоянии покоя до разрешения боли после реваскуляризации.			Правила надлежащей практики
4.15 Применять парацетамол (ацетаминофен) в комбинации с опиоидами для обезболивания у пациентов с ХИУПК и хроническим выраженным болевым синдромом.			Правила надлежащей практики

Исследовательские приоритеты			
4.1	Определить оптимальное антитромбоцитарное лечение (безопасность и эффективность) для пациентов с ХИУПК для уменьшения риска возникновения неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности и сердечно-сосудистых рисков.		
4.2	Определить мишень для терапии и оптимальную дозу липидоснижающих препаратов для пациентов с ХИУПК.		
4.3	Определить биомаркеры клинических событий в популяции с ХИУПК, которые могут стать мишенями для терапии.		
4.4	Определить эффективные стратегии отказа от курения для пациентов с прогрессирующим ЗПА и ХИУПК.		
4.5	Определить наиболее эффективную схему обезболивания для пациентов с хронической болью, как следствие ХИУПК.		

5. ГЛОБАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ КОНЕЧНОСТИ (GLASS)

Обоснование. Точная оценка угрозы потери конечности и стратификация анатомической модели заболевания лежат в основе НОР. Это касается не только обычной медицинской практики, но и клинических результатов, оценок и исследований. Авторы предлагают новую, клинически ориентированную концепцию классификации моделей поражения артерий у пациентов с ХИУПК. Система GLASS основана на принципиальном уходе от существующих подходов классификации ЗПА и является аналогом системы SYNTAX, разработанной для оценки патологии коронарных артерий³⁴⁵.

Существующие на данный момент анатомические системы классификации ЗПА либо описывают локализацию и степень поражения артерий, либо дают количественную

оценку тяжести и характера заболевания^{12, 151, 170}. Системы оценки, основанные на описании поражения или сегмента, полезны для сравнения эффективности эндоваскулярных устройств в четко определенных клинических ситуациях. Однако, такие системы не помогут в определении стратегий НОР для лечения пациентов с ХИУПК, особенно учитывая сложные и многоуровневые модели заболеваний, которые наблюдаются в современной клинической практике.

Успешная реваскуляризация при ХИУПК, особенно если у пациента есть потеря ткани, почти всегда требует восстановления кровотока на артериях стопы. Так как отдельные схемы классификации, основанные на типе поражения, плохо соотносятся с эффективной реваскуляризацией при ХИУПК, сосуди-

стые специалисты должны интегрировать в тактику лечения подходы, затрагивающие сегменты всей конечности. Факторы, определяющие успешный анатомический результат, значительно отличаются для шунтирования и эндоваскулярного вмешательства. Для проведения шунтирования необходим адекватный приток и отток крови и, самое главное, подходящая аутовена. Успех эндоваскулярного вмешательства преимущественно определяется выраженностью атеросклеротического поражения в предполагаемом целевом пути реваскуляризации (ЦПР), который обеспечит кровоток к стопе. Если в ЦПР обнаруживается множество очагов поражений, то технический успех и стабильная проходимость сосудов конечности оцениваются в целом, как функция каждого восстановленного поражения.

Используя систему GLASS, определяется ЦПР каждого пациента на ангиограммах высокого качества и затем выбирается предпочтительная зона подколенной артерии и ее ветви. ЦПР обычно выбирают с учетом наименее пораженной артерии бедра, через которую осуществляется приток крови к стопе. ЦПР также можно выбрать на основании других релевантных факторов, таких как ангиосомальная концепция. Поскольку взаимоотношения между моделью окклюзионного поражения, проходимостью при выбранном методе вмешательства и клиническим успехом лечения ХИУПК достаточно сложные, использование системы GLASS помогает установить эту взаимосвязь. Предпочитаемый ЦПР для эндоваскулярного вмешательства и предпочитаемая целевая артерия для шунтирования не всегда совпадают; таким образом, клиническое решение должно быть основано на сравнении риска и успеха обеих методик. Как и SYNTAX, система GLASS разработана, в первую очередь, с учетом возможного исхода эндоваскулярного вмешательства, поэтому в систему не были включены такие факторы, как качество венозного кондуита или отток крови из дистальных отделов, что больше имеет отношение к шунтированию.

Система GLASS служит основой для внедрения клинической практики и дальнейших исследований, посвященных ХИУПК. Если

объединить эту систему с инструментами стратификации риска для пациента и степенью угрозы потери конечности (Разделы 1 и 3), то GLASS поможет в разработке руководства по научно-обоснованной реваскуляризации (HOP) для пациентов с ХИУПК (Раздел 6).

Разрабатывая GLASS, группа авторов изучила систематический обзор исходов реваскуляризации при ХИУПК и получила мнения экспертов по этому вопросу. Тем не менее, авторы признают, что новая система оценки требует перспективной валидации с включением разных популяций пациентов и учетом различий в медицинской среде в разных странах. Предполагается, что система будет пересматриваться по мере поступления новых данных о клинических результатах. Основанием для внесения в систему уточнений будет служить появление новых доказательств высокого качества в этой области, изменения в области эпидемиологии и технологии и различия в моделях заболевания и клинической практике в разных странах мира.

Гипотезы и подход. Так как ХИУПК обычно является результатом комплексного многоуровневого окклюзирующего поражения, то необходимо применять упрощенные гипотезы для разработки системы оценки характера поражения артерий конечности (Таблица 5.1). Во-первых, существующие схемы поражения аорто-подвздошного сегмента отвечают многим требованиям, поэтому в системе GLASS акцент сделан на поражениях инфраингвинальных артерий (упрощенная схема поражений бедренно-подколенного сегмента представлена в Таблице 5.2). В системе GLASS ОБА и ГБА рассматриваются в составе путей притока, а инфраингвинальный сегмент начинается с поверхностной артерии бедра (ПБА). Это оправдано, так как для лечения поражений ОБА и ГБА применяются отдельные методы (см. Раздел 6), а долгосрочные результаты аналогичны результатам при вмешательствах в аорто-подвздошном сегменте.

Для того, чтобы система GLASS была полезной для ежедневной клинической практики и стала основой для исследований, меняющих практику, важно, чтобы она не опиралась на сложные описания характера

поражения. В отношении кальциноза артерий в GLASS принята дихотомическая шкала субъективной оценки, в которой степень кальциноза (например, >50% по окружности; стабильные, нестабильные бляшки или поражение по типу «кораллового рифа») повышается в одном сегменте на один уровень. Степень кальциноза технически усложняет эндоваскулярное вмешательство (и ожидаемый показатель технической неэффективности). Были предложены альтернативные подходы для оценки степени кальциноза артерий при ЗПА, но они более сложные и ни один из предложенных подходов не был валидирован с учетом различий в клинических результатах^{346, 347}.

Что касается поражений артерий стопы, то в системе GLASS принята трехуровневая классификация поражений (рис. 5.1) для описания состояния артерий (в том числе, терминальной ветви малоберцовой артерии). На данный момент система классификации поражений артерий стопы для первичной оценки состояния конечности в системе GLASS не применяется, так как отсутствуют убедитель-

ные доказательства того, как такая оценка влияет на результаты лечения. Однако, эту классификацию рекомендуется применять в дальнейших исследованиях, чтобы лучше определять, каким образом включить поражение, связанное с оттоком крови от стопы, в Глобальную систему оценки характера поражения артерий конечности при ХИУПК.

В системе GLASS также выдвинуты следующие гипотезы:

- Восстановление пульсирующего кровотока в пораженном сегменте, в частности, у пациентов с потерей ткани, является основной целью реваскуляризации при ХИУПК.
- Анализируя ангиограммы высокого качества (Раздел 3), сосудистый специалист должен выбрать и определить ЦПР с наибольшей вероятностью восстановления кровотока.
- В ЦПР обычно обнаруживается наименее пораженный участок подколенной артерии или артерий голени.
- Другие артерии голени (не выбранные в качестве ЦПР) поражены в одинаковой степени или больше.

Таблица 5.1. Ключевые определения и гипотезы Глобальной системы оценки характера поражения (GLASS).

Главная цель — восстановление кровотока к лодыжке и стопе.
Целевой путь реваскуляризации (ЦПР): выбранный непрерывный путь притока крови от паховой области до лодыжки. Обычно ЦПР включает наименее пораженные конечные ветви подколенной артерии, но может выбираться с учетом ангиосомальной концепции.
Пройодимость сосудов конечности (ПСК): сохранение проходимости ЦПР.
Поражение артерий путей притока (аорто-подвздошный сегмент и общая бедренная артерия) рассматривается отдельно и считается скорректированным, когда используется инфраингвинальная система классификации для принятия клинического решения.
Степень поражения в сегменте определяется наличием одной из заданных для этой степени характеристик (то есть, наихудший характерный признак заболевания в сегменте определяет степень заболевания)
Кальциноз учитывается только при наличии тяжелой степени: степень поражения сегмента повышается на 1 ступень.
Варианты поражения артерий стопы: описывает состояние артерий стопы (в том числе, терминальной ветви малоберцовой артерии).
Стандартный случай боли в состоянии покоя используется для определения ЦПР. Врач выбирает наименее пораженные конечные ветви подколенной артерии или специфическую целевую подколенную артерию голени, в зависимости от клинических обстоятельств.

Таблица 5.2. Стадии GLASS поражений аорто-подвздошного сегмента

I Стеноз общей и/или наружной подвздошной артерии, окклюзия общей или наружной подвздошной артерий (но не одновременно), стеноз инфраренального отдела аорты; любая комбинация этих состояний.
II Окклюзия аорты; окклюзия общей и наружной подвздошной артерий; тяжелое диффузное поражение и/или малый диаметр (< 6 мм) общей и наружной подвздошной артерий; сопутствующая аневризма; тяжелый диффузный рестеноз в сегменте аорто-подвздошного сегмента
A. значительное поражение ОБА отсутствует; B. наличие значительного поражения ОБА (стеноз >50%).
Упрощенная система классификации поражений аорто-подвздошных артерий и ОБА. Гемодинамически значимое поражение (стеноз >50%) ОБА считается ключевым модификатором (A/B).

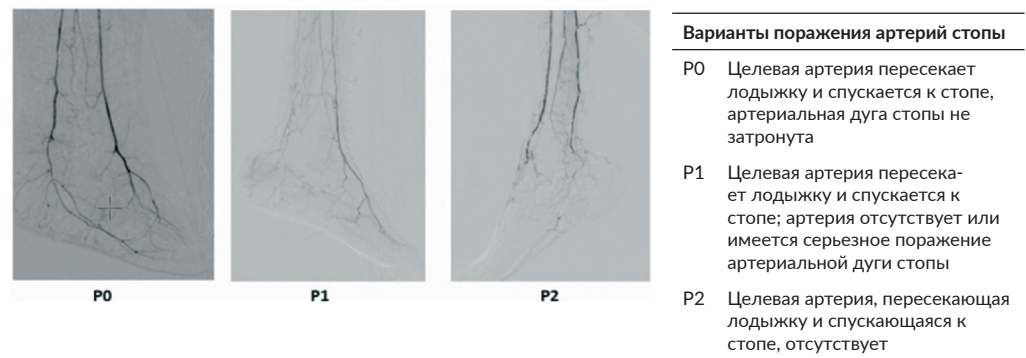


Рис. 5.1. Варианты поражения артерий стопы в Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS). Репрезентативные ангиограммы P0 (слева), P1 (посередине) и P2 (справа) моделей заболевания.

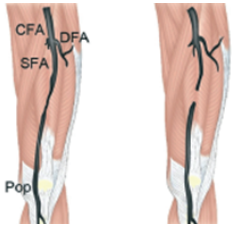
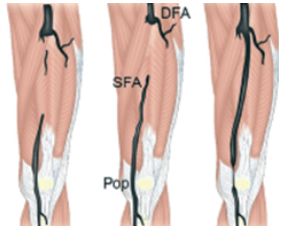
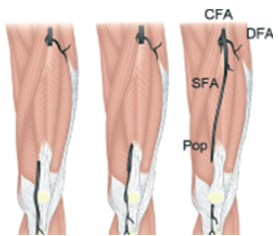
0	Умеренное или незначительное (<50%) поражение	
1	- Общая длина поражения ПБА < 1/3 (< 10 см) - Может присутствовать единичная фокальная хроническая тотальная окклюзия - Умеренное или незначительное поражение подколенной артерии	
2	- Общая длина поражения ПБА 1/3 - 2/3 (10-20 см) - Может присутствовать хроническая тотальная окклюзия < 1/3 (10 см), но без окклюзированной бифуркации - Фокальный стеноз подколенной артерии < 2 см, без трифуркации	
3	- Общая длина поражения ПБА > 2/3 (20 см) - Может присутствовать окклюзированная бифуркация < 20 см или окклюзия 10-20 см - Стеноз подколенной артерии 2-5 см, без трифуркации	
4	- Общая длина поражения ПБА > 20 см - Поражение подколенной артерии > 5 см или переход на трифуркацию - Окклюзия (любого типа) подколенной артерии	

Рис. 5.2. Степень поражения бедренно-подколенных артерий по Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS). Трифуркация определяется как конец подколенной артерии на пересечении передней большеберцовой артерии (ПББА) и берцового ствола.

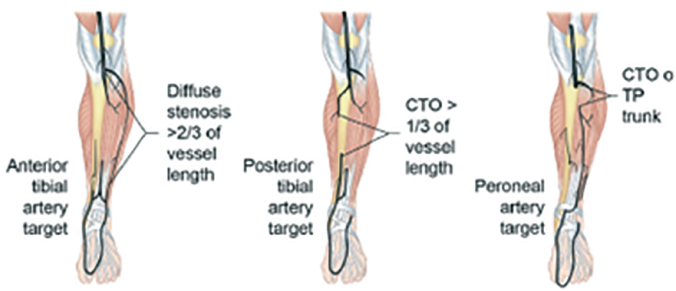
0	Умеренное или незначительное поражение целевого пути реваскуляризации	
1	Фокальный стеноз артерии голени < 3 см	
2	- Стеноз на 1/3 длины артерии - Может присутствовать фокальная окклюзия (< 3 см) - Поражение ТПС или артерий голени не включено	
3	- Поражение на 2/3 длины артерии - Окклюзия до 1/3 длины (может включать артерии голени, но не ТПС)	
4	- Диффузный стеноз на 2/3 длины артерии - Окклюзия >1/3 длины артерии - Любой тип окклюзии ТПС, если ПББА не является целевой артерией	

Рис. 5.3. Степень поражения конечных ветвей подколенной артерии по Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS).

Таблица 5.3. Определение стадий для Глобальной системы оценки характера поражения артерий конечности (GLASS)

Стадии GLASS (I-III) инфраингвинальной области						
Степень поражения артерий бедренно-подколенного сегмента	4	III	III	III	III	III
	3	II	II	II	III	III
	2	I	II	II	II	III
	1	I	I	II	II	III
	0	NA	I	I	II	III
		0	1	2	3	4
Степень поражения конечных ветвей ПА						

NA – не применимо.

После выбора целевого пути реваскуляризации, степени поражения бедренно-подколенного сегмента и артерий голени определяются по ангиограммам высокого качества.

Используя таблицу, сумма степени поражения выше колена и ниже колена определяет общую степень поражения по GLASS (1-3), которая связана с технической сложностью реваскуляризации (низкая, средняя, высокая).

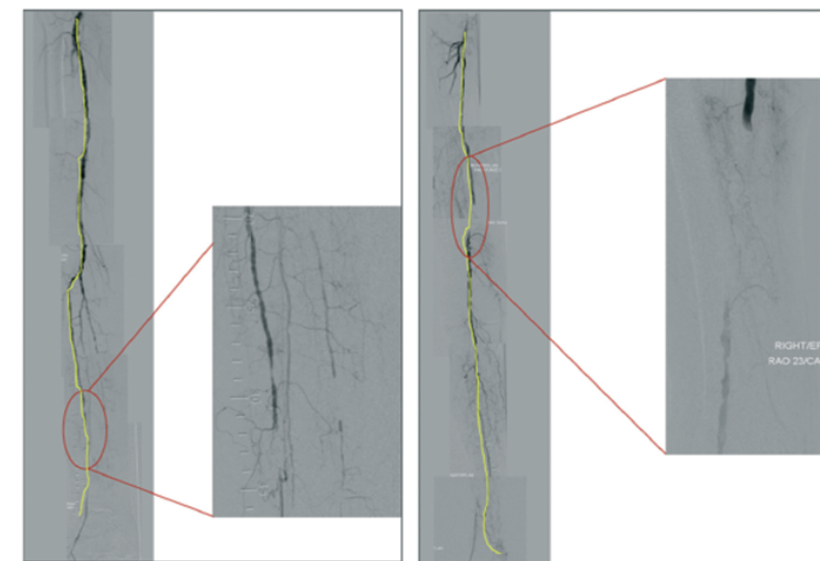


Рис. 5.4. Репрезентативные ангиограммы моделей заболевания степени I по системе GLASS. Целевой путь реваскуляризации (ЦПР) отмечен желтой линией. Слева ЦПР включает переднюю большеберцовую артерию (ПБА). Степень поражения поверхностной бедренной артерии (ПБА) 0. Степень поражения артерий голени - 2 (окклюзия 3 см; окклюзия ПБА и общая длина поражения <10 см). Справа, ЦПР включает малоберцовую артерию. Степень поражения ПБА 2 (окклюзия <10 см; общая длина поражения < 2/3). Степень поражения артерий голени 0.

Следует добавить, что хотя многососудистая реваскуляризация конечных ветвей подколенной артерии имеет большую исследовательскую значимость, в текущей версии GLASS этот метод не рассматривается, так как отсутствуют надежные доказательства. Однако, когда врачи решают прибегнуть к такой реваскуляризации, оценка GLASS производится на основании

целевой артерии, которая выбирается для реваскуляризации.

Определяя инфраингвинальные анатомические стадии (I-III), в системе GLASS приняты степени от 0 до 4 для бедренно-подколенного сегмента (начало от ПБА до передней большеберцовой артерии (ПБА); Рис. 5.2) и подколенной артерии (начало от берцового ствола

и ПББА до лодыжки; Рис. 5.3). Стадии разрабатывались с учетом соответствия предполагаемой проходимости сосудов конечности, определяемой как поддержание кровотока по всей длине ЦПР от ПБА до лодыжки. Считается, что проходимость сосудов утрачена при наличии хотя бы одного из следующих условий:

1. Анатомическая утрата: окклюзия, критический стеноз или повторное вмешатель-

ство, затрагивающее любую часть определенного ЦПР; или

2. Гемодинамическая утрата: значительный спад показателей ЛПИ (≥ 0.15) или ППИ (≥ 0.10) или обнаружение стеноза 50% в ЦПР в присутствии повторных или неразрешенных клинических симптомов (например, боль в состоянии покоя, прогрессирующая или постоянная потеря ткани).

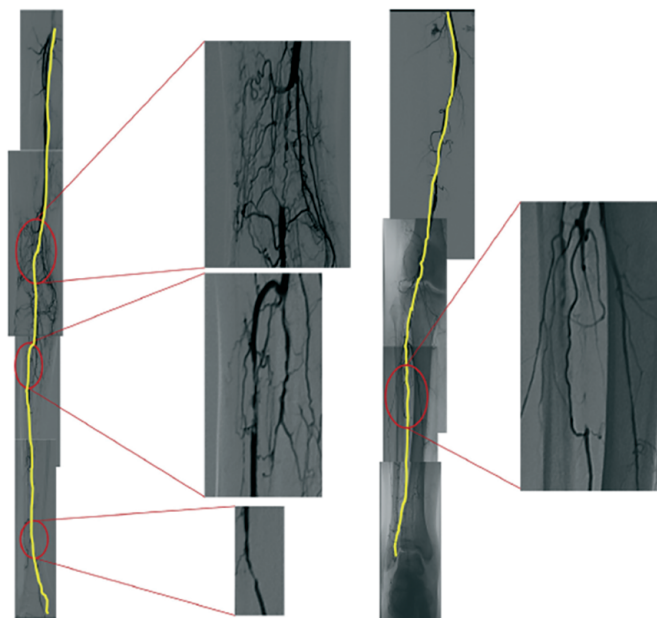


Рис. 5.5. Репрезентативные ангиограммы моделей заболевания степени II по системе GLASS. Целевой путь реваскуляризации (ЦПР) отмечен желтой линией. Слева ЦПР включает переднюю большеберцовую артерию (ПББА). Степень поражения артерий бедренно-подколенного сегмента 1 (окклюзия поверхностной бедренной артерии (ПБА) < 5 см). Степень поражения конечных ветвей подколенной артерии (ПА) 2 (два фокальных стеноза ПББА, общая длина поражения < 10 см). Справа ЦПР включает малоберцовую артерию. Степень поражения БПС 0 (значительный стеноз отсутствует). Степень поражения конечных ветвей ПА 3 (окклюзия малоберцовой артерии, 3-10 см).

Таблица 5.4. Краткое описание степеней GLASS инфраингвинального поражения

Стадия	Оцениваемый исход периферического эндоваскулярного вмешательства		Анатомическая модель
	Техническая неэффективность	ПСК в течение 1 года	
I	$< 10\%$	$> 70\%$	Короткое или среднее поражение БПС и/или короткое поражение конечных ветвей ПА; поражение подколенной артерии минимальное или отсутствует.
II	$< 20\%$	50%-70%	Среднее или длинное поражение БПС; может присутствовать стеноз подколенной артерии и/или короткое или среднее поражение конечных ветвей ПА.
III	$> 20\%$	$< 50\%$	Обширная окклюзия БПС или конечных ветвей ПА, возможно в комбинации с поражением в любом другом сегменте; окклюзия подколенной артерии.

Проходимость сосудов конечности — это новая важная концепция, позволяющая проводить прямые сравнения между разными подходами реваскуляризации при ХИУПК. Основной задачей при разработке НОР является оценка проходимости после хирургического или эндоваскулярного вмешательства (Раздел 6). Группа авторов этого руководства определила три стадии GLASS, основанные на вероятности непосредственной технической неэффективности³⁴⁷ и сохранении проходимости в течение 1 года после эндоваскулярного вмешательства в выбранном ЦПР. Таким образом, стадии

GLASS для нижних конечностей отражают постепенно нарастающую сложность поражения инфраингвинальных артерий:

- **Стадия I:** небольшая сложность поражения: непосредственная техническая неэффективность (НТН) < 10% и сохранение проходимости в течение 1 года > 70%
- **Стадия II:** средняя сложность поражения: оцениваемая НТН < 20% и сохранение проходимости в течение 1 года от 50% до 70%
- **Стадия III:** высокая сложность поражения: оцениваемая НТН > 20% и сохранение проходимости в течение 1 года < 50%

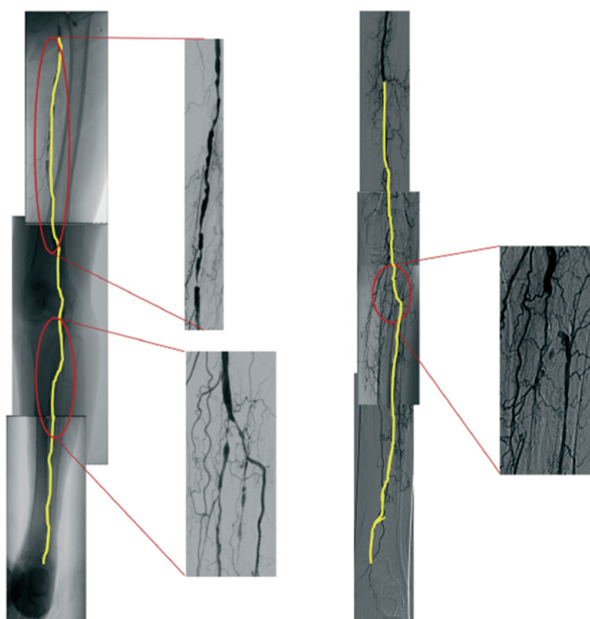


Рис. 5.6. Репрезентативные ангиограммы моделей заболевания степени III по системе GLASS. Целевой путь реваскуляризации (ЦПР) отмечен желтой линией. Слева ЦПР включает малоберцовую артерию. Степень поражения артерий бедренно-подколенного сегмента - 4 (поражение ПБА по всей длине, 10-20 см; стеноз подколенной артерии <5 см; тяжелый кальциноз). Степень поражения конечных ветвей подколенной артерии - 2 (стеноз ТПС и проксимального отдела малоберцовой артерии <10 см). Справа ЦПР включает переднюю большеберцовую артерию (ПББА). Степень поражения БПС - 4 (окклюзия подколенной артерии с переходом на трифуркацию). Степень поражения конечных ветвей ПА - 3 (окклюзия в начале целевой артерии).

Поиск консенсуса и определение стадий. Для определения стадий GLASS (I-III) в двухмерной матрице (Таблица 5.3) многонациональная и многопрофильная группа сосудистых специалистов (группа авторов MPC3 и приглашенные эксперты) изучили доказательства⁷ и другие опубликованные материалы^{179, 160, 348-404}. Репрезентативные

примеры стадий GLASS I-III проиллюстрированы на ангиограммах (Рис. 5.4-5.6). В Таблице 5.4 представлено краткое описание всех трех стадий GLASS.

Лечение ХИУПК с использованием системы GLASS. Работа с системой GLASS включает в себя выполнение следующих шагов (Рис. 5.7):

1. Получение ангиограмм на уровне лодыжки и стопы высокого качества (Раздел 3).
2. Определение ЦПР.
3. Определение степени поражения артерий бедренно-подколенного сегмента по GLASS (0-4) (Рис. 5.2).
4. Определение степени поражения конечных ветвей подколенной артерии по GLASS (0-4) (Рис. 5.3).
5. Определение наличия выраженного кальциноза (например, >50% по окружности; стабильные, нестабильные бляшки или поражение по типу «кораллового рифа», скорее всего, негативно повлияют на результат эндоваскулярного вмешательства) в бедренно-подколенном сегменте и конечных ветвях подколенной артерии выбранного ЦПР. Если кальциноз присутствует, увеличить степень по-

ражения сегмента на единицу.

6. Сложить степени бедренно-подколенного сегмента и сегмента артерий голени, чтобы определить общую степень GLASS (Таблица 5.3).
7. Использовать модификатор артерий стопы (P0, P1 или P2) для описания состояния артерий ниже лодыжки.

Для отдельного пациента с ХИУПК стратегия НОР (Раздел 6) основывается на полной интеграции следующих аспектов:

1. Оцениваемый риск для пациента и долгосрочная выживаемость;
2. Степень угрозы потери конечности (можно оценить по Wifl) (Разделы 1 и 3); и
3. Анатомическая модель и тяжесть поражения конечности (можно использовать систему GLASS).

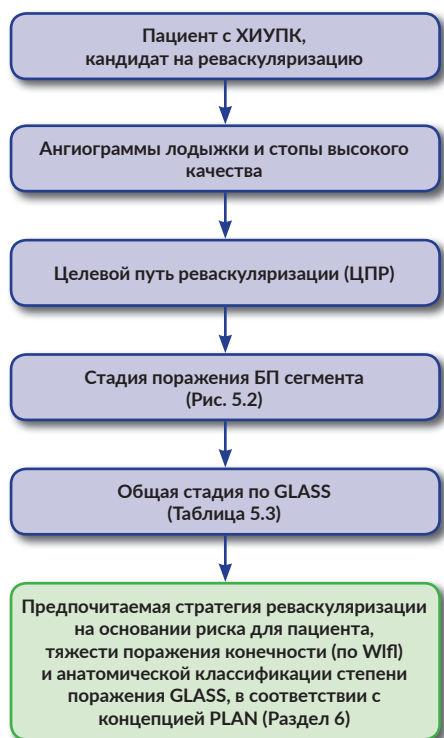


Рис. 5.7. Блок-схема, иллюстрирующая применение системы GLASS для определения характера поражения при ХИУПК. БП-бедренно-подколенный сегмент, ПА – подколенная артерия, PLAN – оценка рисков пациента и характера поражения; Wifl – оценка раны, ишемии, инфекции на стопе.

Рекомендация

- 5.1 Использовать интегрированную анатомическую систему градации (а именно, GLASS) для определения сложности пути реваскуляризации и обеспечения научно обоснованной реваскуляризации (НОР) у пациентов с ХИУПК.

Правила надлежащей практики

Ограничения и дальнейшее направление исследования. Авторы руководства признают, что при разработке первой версии GLASS доступные данные были ограничены. Тяжелая кальцификация, в частности большеберцовых артерий, является отрицательным прогностическим фактором технического успеха вмешательства и означает высокий риск ампутации^{405, 406}. Однако до сих пор не разработано упрощенной и валидированной системы оценки степени кальцификации, связанной с исходом процедуры³⁴⁶. Вместе с тем, растет распространенность поражений артерий стопы, особенно у пациентов с ХИУПК, у которых наблюдается потеря ткани или инфекция (стадия 4 по Wifl)^{407, 408}.

Вмешательства на стопе остаются относительно редким явлением, поэтому данные по исходу этой процедуры крайне ограничены. Пациенты, у которых отсутствует подлодыжечный целевой путь реваскуляриза-

ции, попадают в подгруппу высокого риска, хотя в текущей версии GLASS такие пациенты определены в группу P2 согласно упрощенному модификатору. Предполагается, что в будущем появятся данные, которые позволят включить степени кальцификации и поражения стопы в рассматриваемую систему классификации. Для дальнейшего изучения необходимо решить и такие важные вопросы, как преимущества реваскуляризации нескольких артерий подколенной области, качество дистального русла шунтируемого сосуда, вмешательство на артерии, связанной с раной или на ангиосоме, сложная взаимосвязь между успешным ис-

ходом вмешательства с гемодинамической и клинической точек зрения.

Определяя стадии GLASS, авторы предполагают, что решение о тактике лечения часто обусловлено оценкой ожидаемого технического и клинического успеха эндоваскулярного вмешательства. Как следствие, предпочитаемый ЦПР для эндоваскулярного вмешательства и шунтирования может быть разным. Таким образом, необходимо также сообщать о результатах лечения для шунтирования, в том числе указывать артерии, через которые идет приток и отток крови, а также какой кондуит использовался.

Исследовательские приоритеты	
5.1	Каковы ожидаемые процедурные, гемодинамические и клинические исходы реваскуляризации при разной степени тяжести инфраингвинальных поражений? Необходимы дополнительные доказательства для валидации системы GLASS, в частности в отношении эндоваскулярных стратегий при средней (II) и тяжелой (III) стадиях инфраингвинального поражения.
5.2	Как тяжелое поражение артерий в подлодыжечной области и стопе влияет на результат реваскуляризации у пациентов с ХИУПК? Есть ли практический с клинической точки зрения способ оценить степень такого поражения?
5.3	Имеются ли доказательства, что другие меры, такие как степень сопротивления артерий оттока или оценка состоятельности русла оттока ниже колена, могут быть надежными прогностическими факторами процедурного или клинического исхода? Какова надежность этих факторов по сравнению с ангиографической оценкой сложности поражения целевого пути?
5.4	Существует ли простой, воспроизводимый метод количественной оценки кальциноза артерий с возможностью прогнозировать исход инфраингвинальных вмешательств?
5.5	Существуют ли специфические факторы, относящиеся к пациенту (демографические данные или коморбидные состояния), связанные с анатомическими моделями заболевания при ХИУПК?
5.6	Существуют ли анатомические модели заболевания, при которых эндоваскулярные подходы не имеют смысла?
5.7	Как морфология поражения (концентрическая vs эксцентрическая) влияет на успех лечения при разных эндоваскулярных вмешательствах?
5.8	Существует ли взаимосвязь между стадиями GLASS и клиническим проявлением (Wifl)?
5.9	Какова сравнительная ценность прямой (ангиосомальный подход) и непрямой реваскуляризации в условиях потери ткани и как необходимо выбирать предпочтительный ЦПР? Это связано с местоположением раны или Wifl стадиями?

6. СТРАТЕГИИ ДЛЯ НОР

Эффективная реваскуляризация — это краеугольный камень для сохранения конечности пациентам с ХИУПК. Хотя сегодня существует множество различных методик, качественные данные по НОР отсутствуют. Необходима новая системная парадигма для принятия более эффективных клинических решений, получения успешных клинических результатов и достижения оптимального соотношения стоимости процедуры и ее результативности. Авторы этого

руководства предлагают трехшаговый интегрированный подход (PLAN; Рис. 6.1 и 6.2), основанный на следующих факторах:

- Оценка риска для пациента
- Оценка степени поражения конечности
- Анатомическая модель заболевания

Этот подход призван помочь в принятии решений и проведении исследований НОР у пациентов с ХИУПК.



Рис. 6.1. Парадигма научно обоснованной реваскуляризации (НОР) при лечении хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК). Риск для пациента, степень поражения конечности и анатомическая стадия интегрированы в подход, который получил название PLAN.

PLAN: оценка риска для пациента. Первый шаг включает в себя оценку возможности сохранения конечности, перипроцедурные риски и ожидаемую продолжительность жизни. Для пациентов с ХИУПК характерен пожилой возраст, коморбидные состояния, общая физическая слабость. Главная цель лечения — облегчение боли, заживление ран и сохранение функции конечности. Однако реваскуляризация может привести к развитию осложнений и смерти, что требует более частой госпитализации, длительного амбулаторного лечения и, следовательно, высоких расходов на здравоохранение в целом и социальное обеспечение. Хотя большинство пациентов с ХИУПК должны рассматриваться в качестве кандидатов на сохранение

конечности, некоторым пациентам рекомендовано провести первичную ампутацию или обеспечить временное облегчение проявления заболевания после принятия совместного решения. Пациенты, члены их семей и специалисты должны иметь доступ к соответствующей информации для принятия решения. Важнейшая цель лечения — сохранить пациенту возможность передвигаться без чужой помощи. Однако, очень трудно прогнозировать результат реваскуляризации, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Консультанты в области паллиативной помощи могут оказать свою поддержку для облегчения состояния тех пациентов, кому невозможно выполнить реваскуляризацию.

6.1	Направлять всех пациентов с подозрениями на ХИУПК к сосудистым специалистам для решения вопроса о сохранении конечности, кроме случаев, когда высокая ампутация конечности необходима по жизненным показаниям.	Правила надлежащей практики
6.2	Предложить первичную ампутацию или паллиативную помощь пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, плохим функциональным статусом (т.н., неамбулаторные пациенты) или в случае невозможности сохранения конечности, после совместного принятия решения.	Правила надлежащей практики

Паллиативное лечение редко включает реваскуляризацию, кроме исключительных случаев:

- лечение гемодинамически значимого поражения артерий аорто-подвздошного сегмента, если необходимо повысить ве-

роятность успешной ампутации на более дистальном уровне;

- облегчение некупируемой боли или улучшение заживления раны. Решение об ампутации принимается совместно с пациентом, членами его семьи и командой сосудистых специалистов.

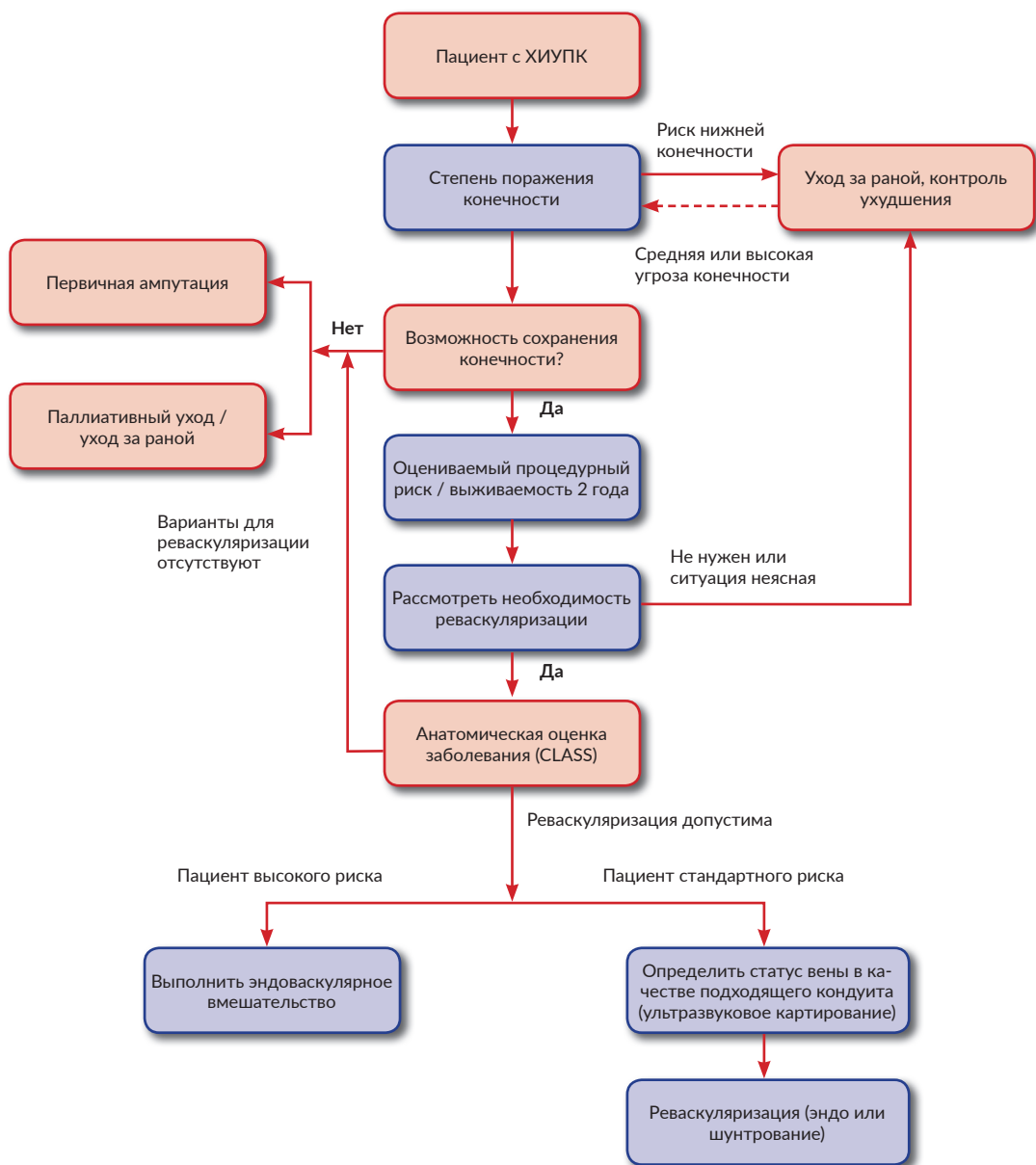


Рис. 6.2. Концепция PLAN для принятия клинического решения в отношении хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК); инфраингвинальное поражение. Алгоритм выбора предпочтительной стратегии ревазуляризации у пациентов стандартного риска с доступным кондуктом, основанный на оценке степени поражения конечности и анатомической сложности. Тактика лечения пациентов, у которых отсутствует подходящая вена в качестве кондукта, описывается в тексте руководства.

Оценка операционных рисков и ожидаемой продолжительности жизни играет критически важную роль в НОР. Ежедневно в клинической практике специалистам приходится делать выбор между риском, инвазивностью, восстановлением гемодинамических параметров и анатомической надежностью сосудистого вмешательства. Инструменты стратификации риска могут оказаться полезными в осуществлении такого выбора, так как они предлагают объективные критерии в пользу того или иного решения. Разработано множество инструментов, которые можно применять в отношении популяции с ХИУПК (Таблица 6.1)^{63-67, 225, 409-412}. Смоделированные конечные точки включают в себя смертность по любой причине, большую ампутацию, выживаемость без ампутации и периоперационные события. К прогностическим факторам относятся пожилой возраст (>75 или 80 лет), ХПН,

ИБС, хроническая сердечная недостаточность, СД, курение, цереброваскулярное заболевание, потеря ткани, ИМТ, деменция и функциональный статус. Физическая слабость недавно была признана мерой функциональной независимости и сегодня имеет важное значение в отношении популяции с ХИУПК^{413, 414}. По данным многих отчетов, пациенты с ТХПН находятся в особой группе риска, но несмотря на это, исключены из некоторых исследований ХИУПК^{415, 416}. Все эти инструменты разрабатывались ретроспективно с использованием данных, предоставленных пациентами, которым была выполнена реваскуляризация. Следовательно, пациенты, которые прошли консервативное лечение или которым была сделана первичная ампутация, не учитывались. Таким образом, мы не можем рекомендовать, какому конкретному инструменту или модели отдать предпочтение.

Таблица 6.1. Сравнение инструментов стратификации риска для популяции с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК).

Инструмент	Конечные точки	Критические факторы	Ссылка
Taylor и соавторы	Смертность, неудачный исход амбулаторного лечения (средняя продолжительность наблюдения 2 года)	Возраст, раса, ТХПН, СИБС, ХОБЛ, СД, деменция, исходный амбулаторный статус	Taylor ⁴⁰⁹ , 2006
Finnvasc	Периоперационная (30 дней) смертность, потеря конечности	СД, СИБС, гангрена, срочная операция	Biancari ⁶³ , 2007
PREVENT III	Выживаемость без ампутации (1 год)	ТХПН, потеря ткани, возраст >75 лет, СИБС, анемия	Schanzer ⁶⁴ , 2008
BASIL	Выживаемость (2 года)	Возраст, СИБС, курение, потеря ткани, ИМТ, шкала Боллинджера, концентрация креатинина в сыворотке, ЛД (измеренное значение и самый высокий показатель), инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	Bradbury ⁶⁵ , 2010
CRAB	Периоперационная (30 дней) смертность, распространенность	Возраст >75 лет, ранее проведенная ампутация или реваскуляризация, потеря ткани, ТХПН, недавний инфаркт миокарда/стенокардия, срочная операция, функциональная зависимость	Meltzer ⁶⁶ , 2013
Soga и соавторы	Выживаемость (2 года)	Возраст, ИМТ, неамбулаторный статус, ТХПН, цереброваскулярное заболевание, потеря ткани, фракция выброса левого желудочка	Soga ²²⁵ , 2014
VQI	Выживаемость без ампутации (1 год)	Возраст, потеря ткани, СД, хроническая сердечная недостаточность, концентрация креатинина в сыворотке, амбулаторный статус, срочная операция, вес, используемый кондуит для шунтирования	Simons ⁶⁷ , 2016
VQI	Выживаемость (30 дней, 2 года и 5 лет)	Возраст, ХПН, амбулаторный статус, СИБС, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, потеря ткани, диабет, курение, использование бета-адреноблокаторов	Simons ⁴¹² , 2018

6.3	Оценить перипроцедурный риск и продолжительность жизни пациентов с ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	1 (сильная)	С (низкий)	
6.4	Определить хирургический риск пациента с ХИУПК как средний, если ожидаемая перипроцедурная смертность <5% и ожидаемая 2-летняя выживаемость >50%.	2 (слабая)	С (низкий)	Biancar ⁶³ , 2007 Schanzer ⁶⁴ , 2008 Bradbury ⁶⁵ , 2010 Meltzer ⁶⁶ , 2013 Simons ⁶⁷ , 2016
6.5	Определить хирургический риск пациента с ХИУПК как высокий, если ожидаемая перипроцедурная летальность ≥5% и ожидаемая 2-летняя выживаемость ≤50%.	2 (слабая)	С (низкий)	

Рекомендации по дооперационной оценке кардиологического и анестезиологического риска до реваскуляризации конечности не входят в задачи этой работы. Для получения информации по этому вопросу, обратитесь к Разделу 4 или материалам других опубликованных руководств^{417, 418}.

PLAN: оценка степени поражения конечности. Пациенты могут страдать ХИУПК

разной степени тяжести. Оценка степени поражения конечности — важнейшее требование для НОР (Раздел 3). Кроме того, рекомендуется использовать систему классификации Wifl (Раздел 1)^{10, 68-72, 171}. Это единственная система, в которой полностью интегрирована глубина раны, наличие ишемии и выраженность инфекционного процесса, что позволяет более точно оценить степень ХИУПК.

6.6	Использовать систему классификации степеней поражения нижней конечности с угрозой жизнеспособности (например, классификация Wifl) для всех пациентов с ХИУПК, если есть возможность сохранения конечности.	1 (сильная)	С (низкий)	Cull ⁶⁸ , 2014 Zhan ⁶⁹ , 2015 Causey ⁷⁰ , 2016 Darling ⁷¹ , 2016 Robinson ⁷² , 2017
6.7	Провести срочную хирургическую санацию и обработку раны (в том числе малую ампутацию, при необходимости) и начать лечение антибиотиками всех пациентов с подозрениями на ХИУПК, глубокой язвой и влажной гангреной.	Правила надлежащей практики		
6.8	Повторить оценку конечности после хирургического дренирования и обработки раны, малой ампутации или коррекции поражений аорто-подвздошного сегмента (общая и глубокая артерия бедра) и до принятия следующего решения относительно дальнейшего лечения.	Правила надлежащей практики		
6.9	Не проводить реваскуляризацию в отсутствии явно выраженной ишемии (степень ишемии 0 по классификации Wifl), кроме случаев, когда можно предпринять меры в отношении отдельной области сниженной перфузии, сопровождающейся значительной потерей ткани (например, степень 2 или 3 по классификации Wifl) и если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на ≥50% в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и ее разгрузку.	Правила надлежащей практики		
6.10	Не проводить реваскуляризацию при очень низкой степени риска (степень 1 по классификации Wifl) кроме случаев, когда рана прогрессирует или не уменьшается в размере на ≥50% в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и ее разгрузку.	2 (слабая)	С (низкий)	Sheehan ⁷³ , 2003 Cardinal ⁷⁴ , 2008 Lavery ⁷⁵ , 2008 Snyder ⁷⁶ , 2010
6.11	Предложить реваскуляризацию всем пациентам со средней степенью риска и дополнительными значимыми факторами, угрожающими потерей конечности (например, степень 4 по классификации Wifl), и значительным дефицитом перфузии (например, степень ишемии 2 и 3 по классификации Wifl).	1 (сильная)	С (низкий)	Abu Dabrh ⁵ , 2015
6.12	Рассмотреть возможность реваскуляризации пациентам со средней степенью риска и промежуточной стадией угрозы потери конечности (например, степень 2 и 3 по классификации Wifl) и значительным дефицитом перфузии (например, степень ишемии 2 и 3 по классификации Wifl).	2 (слабая)	С (низкий)	

6.13	Рассмотреть возможность реваскуляризации пациентам со средней степенью риска и высокой угрозой конечности (например, степень 4 по классификации Wlfl) и умеренной ишемией (например, степень 1 по классификации Wlfl).	2 (слабая)	C (низкий)	Zhan ⁶⁹ , 2015 Causey ⁷⁰ , 2016
6.14	Рассмотреть возможность реваскуляризации пациентам со средней степенью риска и промежуточной стадией угрозы потери конечности (например, степень 2 и 3 по классификации Wlfl) и умеренной ишемией (например, степень 1 по классификации Wlfl), если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и хирургическую разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	Darling ⁷¹ , 2016 Robinson ⁷² , 2017

Степень тяжести ишемии и преимущества реваскуляризации не обязательно отражают риск ампутации при ХИУПК, как написано в изначальном консенсусном документе Wlfl¹⁰. Мнение экспертов, которое теперь поддерживается отчетами исследований^{69, 70, 72}, допускает, что возможное преимущество реваскуляризации при ХИУПК связано со степенью ишемии и угрозой потери конечности (Рис. 6.3). Все симптомные пациенты с тяжелой ишемией (например, стадия 3 по Wlfl) должны быть направлены на реваскуляризацию, так как они могут быть подходящими кандидатами на сохранение конечности⁵. При обширной потере ткани или выраженном инфекционном процессе (например, стадия 4 по классификации Wlfl) реваскуляризация также может иметь положительный эффект, если у пациента наблюдается средняя стадия ишемии (например, стадия 1 и 2 по классификации Wlfl). Обратная ситуация наблюдается у пациентов с менее обширной потерей ткани и менее выраженной инфекцией (например, стадии 1 и 3 по классификации Wlfl) и умеренной и средней ишемией. У таких пациентов положительные результаты дает инфекционный контроль и уход за раной и стопой. Реваскуляризация может быть селективно рассмотрена для таких пациентов, если заживление раны не прогрессирует (или наблюдается регресс), несмотря на надлежащий уход в течение 4-6 недель; или если у пациентов появились признаки или симптомы клинического ухудшения. Во всех этих случаях необходимо пересмотреть все элементы изначальной системы оценки и плана лечения, в том числе лечения ишемии средней степени. По возможности, состояние конечности необходимо оценить еще раз после санации и обработки раны и по-

сле стабилизации инфекционного процесса. В процессе лечения важно проводить периодическую оценку конечности для принятия дальнейших клинических решений, особенно если отмечается отсутствие прогресса заживления или симптомы ухудшения.

Система Wlfl также обеспечивает полезный и необходимый инструмент для сравнения качества результатов различных стратегий реваскуляризации при ХИУПК. Этот вопрос сегодня особенно актуален, так как используются самые разные технологии и тактики лечения. Мы видим значительные различия в величине и стабильности улучшенного кровотока, который необходим для разрешения клинической ситуации и поддержания оптимального здоровья конечности (например, сохранение функциональной стопы, профилактика повторной ХИУПК). Положительный результат реваскуляризации (Рис. 6.3) также зависит от анатомической целесообразности вмешательства. Эти концепции занимают главное место в программе PLAN и развитии стратегий НОР для ХИУПК.

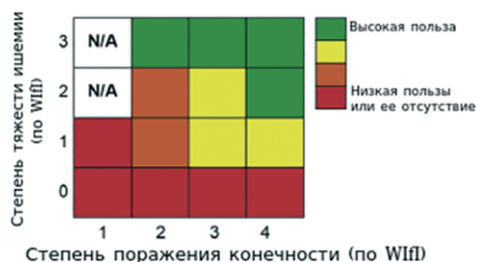


Рис. 6.3. Преимущества выполнения реваскуляризации у пациентов с ХИУПК повышаются с повышением степени ишемии и повышением угрозы потери конечности (система Wlfl - раны, ишемия и инфекция на стопе). Стадия 1 по Wlfl не сопровождается ишемией, отмечена как неприменимая.

PLAN: анатомическая модель заболевания (и доступность кондуита). Анатомическая модель окклюзирующего заболевания артерий играет первостепенную роль для НОР, но менее значима в более широком контексте риска для пациента и степени угрозы конечности. Общая модель и тяжесть заболевания конечности (например, согласно описанию в GLASS; Раздел 4) помогают определить оптимальную стратегию сосудистого вмешательства. Более того, доступность и качество аутовены (особенно большой подкожной вены) должны рассматриваться в первую очередь, если планируется проведение шунтирования, а также до принятия решения о реваскуляризации у пациентов в средней группе риска^{13, 77, 79}.

Анатомия «без выбора». Анатомические особенности большинства пациентов с ХИУПК позволяют провести реваскуляризацию, и в этом случае главной технической задачей становится восстановление кровотока к стопе. Единственным исключением является ишемическая боль в состоянии покоя, так как коррекция пораженных артерий аорто-подвздошного сегмента или лечение пораженных артерий бедренно-подколенного сегмента даже без непрерывного кровотока от большеберцовой артерии к стопе может обеспечить ослабление проявлений симптомов. Это также относится к пациентам с незначительной потерей ткани (например, стадия 2 по классификации Wifl). Таким образом, определение анатомической модели «без выбора» зависит от клинического контекста. Отсутствие целевой артерии, пересекающей лодыжку, а также отсутствие подходящей целевой артерии в области стопы или подвздошной артерии (например GLASS модификатор P2) может считаться моделью заболевания «без выбора» у пациентов с прогрессирующей ХИУПК (например, стадии 3 и 4 по классификации Wifl). Иногда не удается визуализировать целевую проходимую дистальную артерию при помощи ангиографии, но есть отчеты, в которых сообщается об удачном шунтировании артерий голени и стопы. При этом исследование артерии осуществлялось при помо-

щи доплерографии, так как эта артерия не визуализировалась при артериографии с введением контрастного вещества^{419, 420}. Перед проведением операции в таких случаях необходим внимательный выбор тактики лечения и заключение опытного сосудистого хирурга.

Стратегии НОР при ХИУПК. За последние годы появилось значительно больше технических возможностей лечить сложные модели заболевания с применением минимально инвазивных подходов. В связи с этим, некоторые специалисты стали придерживаться такой тактики лечения, когда эндоваскулярный подход рассматривается в первую очередь для большинства или для всех пациентов с ХИУПК, а шунтирование остается второстепенной альтернативой. Однако имеющиеся на данный момент доказательства говорят о необходимости применения алгоритма селективной реваскуляризации на основании клинических и анатомических сценариев. Сейчас ожидаются результаты рандомизированных контролируемых исследований, которые лягут в основу качественных данных в поддержку НОР у пациентов с ХИУПК¹³⁻¹⁵.

Исследование BASIL, сравнивающее шунтирование и ангиопластику при критической ишемии нижней конечности (сейчас исследование носит название BASIL-1), остается единственным многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованием, в котором сравнивается эндоваскулярное лечение и шунтирование при ишемии, угрожающей потерей конечности на фоне инфраингвинального поражения^{159, 421}. Исследование BASIL проводилось в 27 больницах Великобритании в период с 1999 по 2004 годы с включением 452 пациентов. Всем пациентам кроме 6 человек в эндоваскулярной группе была проведена обычная баллонная ангиопластика (БАП): примерно в 25% случаев было сделано шунтирование протезом; примерно одна треть процедур была проведена на конечных ветвях подколенной артерии; более 50% пациентов наблюдались в течение 5 лет и более. Рассматривая период последующего наблюдения в целом, результаты

анализа на множестве всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению не показали значимой разницы между двумя группами в отношении выживаемости без ампутации и выживаемости в целом. Однако примерно для 70% пациентов, которые прожили 2 года и более, ОР для общей выживаемости (0.65; $P=0.009$) и показатели выживаемости без ампутации (0.85; $P=0.108$) были лучше среди тех, кому изначально было сделано шунтирование. Анализ результатов назначенного лечения показал, что шунтирование протезом было выполнено неэффективно (хуже БАП), а у пациентов, которым было проведено шунтирование после неудачной БАП, отмечались значительно худшие показатели выживаемости без ампутации и общей выживаемости по сравнению с теми, кому шунтирование было проведено изначально¹⁶⁰.

Систематический обзор открытого хирургического и эндоваскулярного лечения ХИУПК выявил только девять исследований, удовлетворяющих стандартным критериям, три из которых были РКИ (при этом только исследование BASIL соответствует критериям качества исследований)⁶. Исследователи пришли к выводу, что доказательств низкого качества (из-за неоднородности и неточности) демонстрировали аналогичные показатели по смертности и ампутации, но лучшие показатели по сохранению проходимости артерий после шунтирования. По результатам других сравнительных исследований были сделаны аналогичные выводы^{227, 422-425}. Были предложены ОПЭ для эндоваскулярного вмешательства у пациентов с ХИУПК, основанные на данных шунтирования. Предложенные ОПЭ представляют собой минимальный стандарт безопасности и эффективности, на который можно опираться, пока не будут доступны непосредственно сравнительные данные¹⁶².

Для того чтобы получить актуальные данные по результатам эндоваскулярного вмешательства и шунтирования при ХИУПК, был проведен обзор сравнительных и несравнительных исследований, которые

удовлетворяли большому количеству критериев включения⁷. Применялись следующие критерии: дизайн проспективного исследования, 50 или более пациентов с критической или тяжелой ишемией нижней конечности (класс 4-6 по Резерфорду), инфраингвинальная процедура, минимальный период последующего наблюдения 1 год, не менее 50 процедур каждого типа (эндоваскулярное вмешательство или шунтирование), надлежащее анатомическое описание места поражения и типов дополнительных вмешательств (например, перкутанная транслюминальная ангиопластика, стентирование, антерэктомия). Всего в 44 исследования было включено 8602 пациента, данные по которым были тщательно изучены, а результаты представлены в виде таблицы, отражающей исход вмешательств в анатомической выборке в период последующего наблюдения от 30 дней до 5 лет. Риск большинства исследований был оценен как средний и высокий, качество исследований варьировалось.

Обзор характеристик этих исследований выявил несколько явных недостатков: недостаточно исследований вмешательств на ПБА, что объясняется небольшим количеством пациентов с ХИУПК (по сравнению с пациентами с ПХ); большинство исследований с оценкой бедренно-подколенного шунтирования включало использование протеза; 20 исследований были посвящены эндоваскулярному вмешательству на конечных ветвях подколенной артерии, тяжесть заболевания была умеренной или средней (стадии 1 и 2 по классификации GLASS), но при этом отсутствовали исследования заболевания 4 стадии (по классификации GLASS). Таким образом, текущее состояние уровня доказательности в отношении ХИУПК остается крайне ограниченным, особенно что касается оценки исходов эндоваскулярного вмешательства при наиболее распространенных сложных моделях заболевания (в частности, дистальном поражении артерий). Если отбросить оговорки, то совокупность данных предполагает аналогичные показатели смертности, выживаемости без ампутации и количества ампутаций для эндоваскулярного

вмешательства и шунтирования в течение 1 года. При этом отмечается улучшенная проходимость сосудов после шунтирования аутовеной, чем эндоваскулярного вмешательства или шунтирования синтетическим протезом в течение 1 года и больше.

Дополнительные данные, в том числе ретроспективных исследований и регистров, дают нам еще более подробную информацию о специфических факторах, связанных с неблагоприятным исходом отдельных тактик лечения и формируют о текущей практике лечения сосудов

79,365,366,369,372,373,376,385,391,393,395,402,407,426-438. Шунтирование неаутогенным сосудистым кондуитом конечных ветвей ПА у пациентов с ХИУПК неэффективно. Аналогично, плохо удается сохранить проходимость сосудов после эндоваскулярного вмешательства на большеберцовых артериях и при окклюзии подколенной артерии в трифуркации. Результаты нескольких исследований предполагают неблагоприятный исход эндоваскулярного вмешательства при обширной потере ткани (например, гангрена, стадия 4 по Wlfl, ишемия 3 стадии по Wlfl или инфекция стопы 2 и 3 стадии) с высоким риском ранней большой ампутации^{171, 439}. Пациенты с терминальной ХПН сталкиваются с более высоким риском потери конечности при любом вмешательстве. Эти факторы необходимо учитывать в каждом отдельном случае, оценивая доступные тактики лечения на фоне риска для пациента, стадии поражения конечности, функциональном статусе и предположительной значимости гемодинамически надежного вмешательства для разрешения клинического сценария.

Наконец, неселективный подход с выбором эндоваскулярного вмешательства несет риск, связанный с клинической неэффективностью, экономически нецелесообразным лечением и потенциальным риском нанесения вреда здоровью пациента. Хотя многие пациенты с ХИУПК являются подходящими кандидатами для эндоваскулярного вмешательства, к пациентам с тяжелой степенью поражения и высокими стадиями риска потери

конечности нельзя применять неселективные тактики лечения, что объясняется несколькими причинами. Во-первых, неэффективная реваскуляризация может привести к недостаточному облегчению симптомов, недолговечной пользе от операции, медленному заживлению раны, недостаточному избавлению от инфекции или прогрессированию потери ткани в стопе. Если лечение пациентов с ХИУПК неэффективно, то это влияет на здоровье пациента и на расходы системы здравоохранения. Еще один важный фактор, который нужно принимать во внимание, это потенциальные последствия неудачного эндоваскулярного вмешательства на исход последующего шунтирования у пациентов с ХИУПК. Хотя данные по этому вопросу ограничены, результаты нескольких многоцентровых исследований, в том числе BASIL 160 и крупных региональных регистров^{440, 441} предполагают, что исход шунтирования у пациентов, которым ранее unsuccessfully было проведено эндоваскулярное вмешательство, значительно хуже, чем у пациентов, которым шунтирование проводилось в качестве основного лечения. Неблагоприятные результаты «вторичного шунтирования» не зависят от типа проводимого ранее вмешательства. Результаты этих исследований явно демонстрируют, что успех изначальной реваскуляризации крайне важен для пациентов с ХИУПК и что неблагоприятный исход эндоваскулярного вмешательства несет серьезные последствия. Таким образом, очень важно избегать потенциальной потери мишеней при проведении эндоваскулярных процедур. Шунтирование, наоборот, может привести к высокому уровню заболеваемости и смертности, несмотря на потенциально более длительный положительный эффект от операции. Необходимо тщательно взвесить факторы, которые могут повысить риск осложнений раны, отторжения графта или других послеоперационных осложнений. Все эти факторы легли в основу рекомендаций по стратегиям НОР.

6.15	Получить ангиографический снимок высокого качества артерий лодыжки и стопы, чтобы провести оценку характера поражения и составить план необходимых процедур для пациентов с ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	Правила надлежащей практики		
6.16	Использовать интегрированную глобальную систему оценки характера поражения артерий конечности (а именно, GLASS) для определения анатомической модели заболевания и предпосчитительным АПМ у пациентов с ХИУПК и показаниями к реваскуляризации.	Правила надлежащей практики		
6.17	Провести ультразвуковое дуплексное сканирование вен, если возможно, у всех пациентов с ХИУПК и показаниями к шунтированию.	1 (сильная)	С (низкий)	Seeger ⁷⁷ , 1987 Wengert ⁷⁸ , 1990 Schanzer ⁷⁹ , 2007
6.18	При планировании шунтирующего вмешательства необходимо проведение УЗ-сканирования ипсилатеральной БПВ и малой подкожной вены. Сканировать вены другой ноги и обеих рук, если ипсилатеральные вены отсутствуют или имеются в недостаточном количестве.	Правила надлежащей практики		
6.19	Не классифицировать пациента с ХИУПК, как неподходящего кандидата для реваскуляризации без предварительного изучения визуализирующих исследований хорошего качества и клинической оценки квалифицированного специалиста.	Правила надлежащей практики		

НОР: лечение поражений артерий аорто-подвздошного сегмента. Поражения артерий аорто-подвздошного сегмента определяются в этом документе, как поражения проксимальные к ПБА и удовлетворяющие одному или более критериям:

- отсутствие пульса на бедренной артерии;
- подавленный сигнал волны ОБА на доплерографии;
- стеноз >50% на ангиограммах артерий аорто-подвздошного сегмента или ОБА;
- градиент систолического давления между аортой и ОБА >10 мм рт. ст. в состоянии покоя.

Решение о проведении поэтапной или многоуровневой реваскуляризации при комбинированном поражении артерий аорто-подвздошного и подколенного сегментов принимается индивидуально для каждого пациента с учетом степени угрозы потери конечности (особенно при потере ткани), анатомической сложности и риска для пациента. При наличии боли в покое и незначительной потери ткани, коррекции притока крови к пораженному сегменту бу-

дет достаточно для достижения желаемого клинического результата. По мере возрастания сложности процедуры увеличивается периоперационная заболеваемость и смертность. Эндоваскулярное вмешательство с использованием непокрытых металлических стентов или баллонных катетеров с лекарственным покрытием обычно успешно проводится у большинства пациентов с поражениями артерий аорто-подвздошного сегмента^{82, 84}. Оперативное вмешательство обычно выполняется при протяженных окклюзионных поражениях или после неудачной эндоваскулярной процедуры. Открытое хирургическое вмешательство следует рассматривать только с учетом риска для пациента, анатомической модели заболевания и других клинических факторов. Прямое анатомическое шунтирование (например, аорто-фemorальное) может оказаться предпочтительней, чем экстраанатомическая реконструкция у пациентов среднего риска с тяжелой ишемией (стадия 2 и 3 по классификации Wifl) из-за более высокой анатомической и гемодинамической стабильности⁸⁵⁻⁸⁷.

6.20	Если у пациента с ХИУПК присутствуют поражения путей притока и оттока, то первым этапом корректируют пути притока.	Правила надлежащей практики		
6.21	Основывать решение об этапной или одномоментной комбинированной реваскуляризации в отношении коррекции путей притока и оттока с учетом риска для пациента и степени тяжести угрозы потери конечности (классификация Wiffl)	1 (сильная)	C (низкий)	
6.22	Корректировать поражения аорто-подвздошного сегмента у пациентов с ХИУПК с многоуровневым поражением и слабо выраженной ишемией (например, ишемия 1 степени по Wiffl) или ограниченной потерей ткани (степень тяжести раны 0/1 по Wiffl), а также при любых обстоятельствах, при которых баланс риск-польза от дополнительной реконструкции высокий или изначально неясный.	1 (сильная)	C (низкий)	Harward ⁸⁰ , 1995 Zukauskas ⁸¹ , 1995
6.23	Провести повторную оценку конечности и повторить оценку гемодинамических показателей после проведения коррекции кровотока у пациентов с ХИУПК и поражения аорто-подвздошного сегмента и артерий ниже паховой связки.	1 (сильная)	C (низкий)	
6.24	Рассмотреть возможность одновременной реваскуляризации аорто-подвздошного сегмента и артерий ниже паховой связки пациентам с ХИУПК и высоким риском угрозы потери конечности (например, стадии 3 и 4 по классификации Wiffl) или пациентам с тяжелой ишемией (например, стадии 2 и 3 по классификации Wiffl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.25	Использовать эндоваскулярный подход к лечению ХИУПК пациентов со средним и тяжелым (например, стадия IA по классификации GLASS) поражением аорто-подвздошного сегмента, в зависимости от ранее осуществленных вмешательств.	1 (сильная)	B (умеренный)	Jongkind ⁸² , 2010 Ye ⁸³ , 2011 Deloose ⁸⁴ , 2017
6.26	Рассмотреть возможность хирургической реконструкции для лечения пациентов с ХИУПК среднего риска и обширным поражением аорто-подвздошного сегмента (например, стадия II по классификации GLASS) или после неэффективного эндоваскулярного вмешательства.	2 (слабая)	C (низкий)	Ricco ⁸⁵ , 2008 Chiu ⁸⁶ , 2010 Indes ⁸⁷ , 2013
6.27	Провести открытую эндартерэктомию ОБА с последующей пластикой с переходом в ГБА или без нее пациентам с ХИУПК и с гемодинамически значимым поражением общей и глубокой бедренных артерий (стеноз >50%).	1 (сильная)	C (низкий)	Kang ⁸⁸ , 2008 Ballotta ⁸⁹ , 2010
6.28	Рассмотреть возможность гибридной процедуры, объединяющей открытую эндартерэктомию ОБА и эндоваскулярное лечение аорто-подвздошного сегмента с вовлечением ОБА (степень IB по классификации GLASS).	2 (слабая)	C (низкий)	Chang ⁹⁰ , 2008
6.29	Рассмотреть возможность эндоваскулярного лечения значимого поражения ОБА у некоторых пациентов с высоким риском или проблемной паховой областью (шрамы, ожирение и т.д.).	2 (слабая)	C (низкий)	Baumann ⁹¹ , 2011 Bonvini ⁹² , 2011 Gouëffic ⁹³ , 2017 Siracuse ⁹⁴ , 2017
6.30	Избегать стентирования ОБА и не имплантировать стенты в зону отхождения проходимой глубокой артерии бедра.	Правила надлежащей практики		
6.31	Корректировать гемодинамически значимое поражение проксимальной части глубокой артерии бедра (≥50%), если это технически выполнимо.	Правила надлежащей практики		

При проведении эндартерэктомии из ОБА отмечаются низкие показатели заболеваемости и длительный результат^{88, 89}. Эндартерэктомия остается оптимальным подходом к лечению гемодинамически значимого поражения ОБА, которое часто сопровождается наличием кальцинированных бляшек. В некоторых случаях предпочтение отдается размещению стента в бедренной артерии. Главная задача любой из этих процедур — обеспечение максимального притока крови к

ГБА. Эндартерэктомия ОБА можно комбинировать с вмешательством на проксимальном отделе для лечения комбинированного поражения⁹⁰. Хотя данных о долгосрочных результатах такой тактики лечения недостаточно, согласно отчетам эндоваскулярное лечение поражений ОБА может быть безопасной альтернативой для отдельной группы пациентов (например, пациентов в высокой группе хирургического риска или с анатомическими особенностями паховой области)⁹¹⁻⁹⁴.

6.32	В случае наличия у пациента с ХИУПК инфраингвинальных поражений принимать решение о проведении эндоваскулярного вмешательства или открытого шунтирования с учетом степени тяжести угрозы конечности (по Wiffl), анатомической модели заболевания (по GLASS) и доступности аутоветны.	1 (сильная)	C (низкий)	Almasri ⁷ , 2018
------	--	----------------	---------------	-----------------------------

Хирургическое лечение (например, про-фундопластика или шунтирование) поражений ГБА — это важный компонент реваскуляризации при ХИУПК с длительным благоприятным прогнозом для конечности. Показания и оптимальные подходы к лечению неустевых поражений ГБА или длинного сегмента ГБА не установлены. Мы не обладаем достаточными доказательствами применения эндоваскулярных вмешательств при поражении ГБА. Однако их можно рассмотреть в качестве второстепенного выбора, если у пациента наблюдаются анатомические особенности паховой области или другие факторы риска.

НОР: лечение инфраингвинального поражения у пациентов среднего риска. Поражение путей оттока (инфраингвинальное поражение) развивается в начальном отделе ПБА (Раздел 5). Пациентов относят к группе среднего риска, если оцениваемая перипроцедурная смертность <5% и 2-х летняя выживаемость >50% (Рекомендация 6.4). Такие пациенты являются потенциальными кандидатами для хирургического или эндоваскулярного вмешательства в зависимости от индивидуальных клинических и анатомических факторов.

На Рисунке 6.4 представлена схема предпочтительных стратегий инфраингвинальной реваскуляризации для пациентов среднего риска с доступным кондуитом

на основании оценки стадии поражения конечности (Wiffl) и анатомической модели заболевания (GLASS). Шунтирование и эндоваскулярное вмешательство дополняют друг друга, но на данный момент не достигнут консенсус относительно промежуточных показателей клинической и анатомической сложности процедур. Необходимо проведение сравнительных исследований с применением рассматриваемых систем оценки и классификации, чтобы улучшить доказательную базу в отношении этих вмешательств в особых клинических сценариях.

Пациенты, у которых отсутствует подходящий аутогенный кондуит (БПВ), относятся к отдельной группе, так как это критический фактор для определения успеха и стабильности результата шунтирования. Использование венозного протеза или аллогraftа является единственной альтернативой для пациентов с отсутствующим подходящим кондуитом. Учитывая низкую эффективность таких кондуитов у пациентов с ХИУПК, предпочтительной тактикой лечения остается эндоваскулярное вмешательство, если такая возможность существует¹⁶⁰. Рекомендуется использовать протезы или биологические кондуиты (например, криоконсервированный венозный клапансодержащий аллогraft) для инфраингвинального шунтирования при ХИУПК только в отдельных случаях, например у

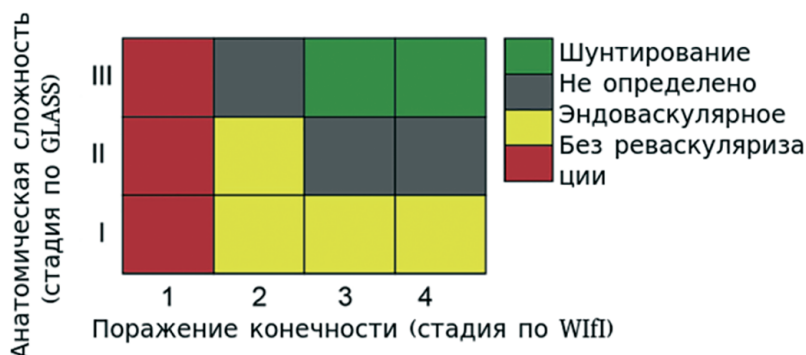


Рис. 6.4. Предпочтительная стратегия начальной реваскуляризации при инфраингвинальном поражении у пациентов среднего риска с подходящей аутоvenой для шунтирования. Реваскуляризация редко выполняется у пациентов низкого риска (стадия 1 по классификации Wiffl). Анатомическая стадия (ось Y) определяется по системе GLASS. Риск для конечности (ось X) определяется по системе Wiffl. Области, выделенные серым цветом, указывают на сценарии, когда не удается достигнуть консенсуса (например, поражения артерий аорто-подвздошного сегмента незначительные или могут быть скорректированы; отсутствие тяжелого поражения стопы, отсутствие такой степени поражения в модификаторе P2 системы GLASS).

пациентов, чьи анатомические особенности не позволяют проводить эндоваскулярное вмешательство или после неудачного эндоваскулярного лечения, а также у пациентов, которые способны перенести агрессивное антитромбоцитарное лечение.

У многих пациентов вместо БПВ можно использовать вену руки или формировать венозную вставку (манжету). Однако результаты этой методики в большой степени зависят от опыта и квалификации специалиста. Решение о том, когда и как применять эти альтернативные кондуиты, зависит от хирурга. Отчеты крупных одноцентровых и многоцентровых исследований показывают, что вена руки или венозная вставка эффективней, чем неаутогенные графты, но менее эффективны, чем аутогенные БПВ-кондуиты^{7, 79, 442, 443}. Такие венозные графты требуют более тщательного наблюдения и проведения повторных вмешательств для поддержания ассистированной первичной проходимости⁴⁴⁴.

НОР: лечение инфраингвинального поражения у пациентов высокого риска. В группу высокого риска входят пациенты с ожидаемой периоперативной смертностью >5% или ожидаемой 2-х летней выживаемостью <50%. Так как эндоваскулярное вмешательство характеризуется сниженной заболеваемостью, эта тактика лечения часто является

предпочтительной для пациентов высокого риска, которым можно сохранить конечность. Очень важно, чтобы решение о лечении пациентов высокого риска принималось совместно, и пациент, члены его семьи и другие заинтересованные лица высказали свое мнение относительно рисков и эффективности в достижении желаемой цели.

НОР: поражение артерий интрамаллеолярного сегмента. Поражение интрамаллеолярного сегмента представляет особую сложность в проведении эффективной реваскуляризации⁴⁰⁷. Модификатор P2 в системе GLASS описывает ситуацию, когда названная артерия не пересекает лодыжку и не переходит на стопу, а для проведения шунтирования отсутствует целевая артерия. Хотя сообщается о техническом успехе эндоваскулярных вмешательств на свode стопы, у нас нет данных о долговечности результата, а также о гемодинамической и клинической эффективности такого лечения⁴³⁸. У пациентов с диабетом часто сохраняется сегмент стопы, в котором присутствует целевая артерия для шунтирования. Шунтирование удачно применяется на предплюсневых и подошвенных артериях, но техники и результаты такого лечения не установлены. Учитывая техническую сложность, сложность достижения нормальных гемодинамических показателей и недолговечность результата, роль вмешательств на

этом уровне не определена. Влияние поражений артерий инфрамаллеолярного сегмента на успех проксимальной реваскуляризации (эндоваскулярное вмешательство или шунтирование) также пока достаточно не изучено. Наличие непораженной артериальной дуги стопы, несомненно, играет огромную роль, но клинического успеха

можно достичь даже при значительном поражении данного сегмента. Степень угрозы потери конечности (потеря ткани или инфекционный процесс) является важным модификатором взаимоотношений между степенью поражения инфрамаллеолярного артериального сегмента и постпроцедурными клиническими результатами.

6.33	Предложить эндоваскулярную реваскуляризацию, когда это технически выполнимо, для пациентов с высоким риском и высокой вероятностью угрозы потери конечности (например, стадия 4 по классификации Wiffl) и значительным дефицитом перфузии (например, степени 2 и 3 по классификации Wiffl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.34	Рассмотреть возможность эндоваскулярной реваскуляризации пациентам с высоким и промежуточным риском потери конечности (например, степени 2 и 3 по классификации Wiffl) и значительным дефицитом перфузии (например, степени 2 и 3 по классификации Wiffl).	2 (слабая)	C (низкий)	
6.35	Рассмотреть возможность эндоваскулярной реваскуляризации пациентам с высоким риском потери конечности (например, степень 4 по классификации Wiffl) и умеренной ишемией (например, степень 1 по классификации Wiffl), если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и ее разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	Abu Dabrh ⁵ , 2015 Zhan ⁶⁹ , 2015 Causey ⁷⁰ , 2016 Darling ⁷¹ , 2016 Robinson ⁷² , 2017
6.36	Если технически выполнимо, то рассмотреть возможность эндоваскулярной реваскуляризации пациентам с высоким и промежуточным риском потери конечности (например, степени 2 и 3 по классификации Wiffl) и умеренной ишемией (например, степень 1 по классификации Wiffl), если рана прогрессирует или не уменьшается в размере на $\geq 50\%$ в течение 4 недель, несмотря на надлежащий контроль инфекции, уход за раной и хирургическую разгрузку.	2 (слабая)	C (низкий)	
6.37	Рассмотреть возможность открытого хирургического вмешательства для некоторых пациентов с высоким риском и высокой степенью угрозы потери конечности (например, степени 2 и 3 по классификации Wiffl), значительным дефицитом перфузии (ишемия 2 или 3 степени) и сложным поражением (например стадия III по классификации GLASS) или после предыдущего неэффективного эндоваскулярного вмешательства с сохранением симптомов ХИУПК.	2 (слабая)	C (низкий)	
6.38	Рассмотреть возможность проведения реваскуляризации с учетом ангиосомальной концепции пациентам со значительной степенью тяжести раны (например, степени 3 и 4 по классификации Wiffl), в частности пациентам, у которых затронут средний и задний отдел стопы и в случае, когда доступен соответствующий целевой путь реваскуляризации.	2 (слабая)	C (низкий)	Azuma ⁹⁵ , 2012 Sumpio ⁹⁶ , 2013 Biancari ⁹⁷ , 2014 Chae ⁹⁸ , 2016 Jongsma ⁹⁹ , 2017

НОР: ангиосомальная теория реваскуляризации. Необходимость максимально увеличить кровоток в месте потери ткани не подвергается сомнению, но применение реваскуляризации, основанной на ангиосомальной теории по-прежнему остается спорным вопросом^{445, 446}. Во-первых, однозначное отнесение раны стопы к конкретному ангиосому возможно лишь в некото-

рых случаях⁴⁴⁷. При поражениях пальцев стопы, что обычно составляет более половины всего поражения, отмечается двойной приток крови (в передней большеберцовой артерии и задней большеберцовой артерии), хотя для более проксимальных поражений стопы поражение конкретного ангиосомы может быть определено у 75%-80% пациентов. К тому же встает и

практический вопрос, насколько доступна желаемая целевая артерия для ангиосома и насколько эффективна с гемодинамической и клинической точки зрения прямая и непрямая реваскуляризация. Бедренно-большеберцовое и малоберцовое шунтирование одинаково эффективно для сохранения конечности, а шунтирование тыльной артерии стопы может быть эффективно при некоторых поражениях заднего отдела стопы⁴⁴⁸. Систематические обзоры показывают противоречивые результаты⁹⁶⁻⁹⁹, а данные неизбежно различаются из-за отсутствия единой системы оценки степени поражения конечности. Кратко отметим, что реваскуляризация, основанная на ангиосомальной теории, допустима при эндоваскулярных вмешательствах на среднем и заднем отделах стопы, но вряд ли она будет эффективна при ишемической боли в покое, поражениях переднего отдела стопы и незначительных язвах. Роль многосудистой (в артерии голени) реваскуляризации также пока не определена. Однако эта тактика лечения может быть целесообразна для пациентов с прогрессирующей угрозой потери конечности (стадия 3 и 4 по WIfi), проходящих эндоваскулярное лечение при условии, что процедуру можно выполнить безопасно, не рискуя потерять целевую артерию для шунтирования и не ставя под угрозу приток крови к стопе.

НОР: предпочтительные эндоваскулярные методики при инфраингвинальном поражении. БАП, ангиопластика баллонными катетерами с лекарственным покрытием, установка стента (непокрытый металлический стент, стент с лекарственным покрытием) и атерэктомия могут рассматриваться в качестве целесообразных тактик лечения при определенных обстоятельствах и характеристиках поражения. К сожалению, мы обладаем лишь небольшим количеством данных сравнительных исследований, которые могли бы помочь сделать более информированный выбор конкретного эндоваскулярного подхода при ХИУПК^{7,380,387-389,396,450-455}.

БАП менее эффективна, чем ангиопластика баллонными катетерами с лекарствен-

ным покрытием и стентирование для лечения поражений ПБА средней и длинной протяженности у пациентов с ПХ и возможной болью в покое¹⁰⁰⁻¹⁰³. Однако, данных о предпочтительном эндоваскулярном подходе для лечения поражений бедренно-подколенного сегмента у пациентов с ХИУПК недостаточно.

БАП остается оптимальной эндоваскулярной тактикой лечения пораженных конечных ветвей подколенной артерии (при условии соответствующей анатомической характеристики), особенно, учитывая отсутствие доказательств эффективности других, более дорогостоящих методик. Атерэктомия не так эффективна, как БАП и связана с высокими затратами на лечение⁴⁵³. Комбинация тактик лечения, например атерэктомия с последующей ангиопластикой баллонными катетерами с лекарственным покрытием, значительно увеличивает стоимость лечения, при этом качественные сравнительные данные эффективности такого подхода отсутствуют. Несколько исследований с небольшой выборкой показали потенциальную кратковременную пользу применения стентов с лекарственным покрытием при поражениях большеберцовой артерии короткой протяженности (<3 см), но мы не обладаем обобщенными данными по пациентам с ХИУПК, у которых поражения артерий характеризуются более длинной протяженностью^{7, 456}. Стенты с лекарственным покрытием могут быть предпочтительной эндоваскулярной альтернативой после технических осложнений (например, диссекция артерии) или неудачной БАП на коротких проксимальных поражениях конечных ветвей подколенной артерии. Хотя результаты ранних исследований показывают преимущества использования баллонов с лекарственным покрытием в большеберцовой артерии, РКИ демонстрируют отсутствие преимуществ их применения по сравнению с БАП и незначительно более высокий уровень ампутаций в группе применения баллонов с лекарственным покрытием³⁹⁶. Сейчас ожидаются результаты дальнейших продолжающихся исследований. В целом, БАП остается стандартом

эндоваскулярного лечения пораженных конечных ветвей подколенной артерии при ХИУПК.

В области эндовакулярных вмешательств был сделан значительный технический прогресс: улучшенные проводники, низкопрофильные катетеры и ретроградный доступ для лечения сложных моделей заболевания. Специальные катетеры позволяют проводить реканализацию окклюзии и обеспечить надежный вход в истинный просвет. Метод ретроградного доступа основан либо на флюороскопическом, либо на ультразвуковом методе визуализации просвета артерии и может помочь выполнить реканализацию артерии в случае окклюзии на уровне проксимальных отделов конечных ветвей ПА.

Метод «техники плантарной петли» направлен на полное восстановление артериальной дуги стопы при поражении артерий стопы. Некоторые отчеты сообщают, что этот подход может быть селективно полезен для некоторых пациентов^{438, 457}. Клиническую эффективность этих методов при ХИУПК еще только предстоит установить. Стабильность гемодинамических показателей остается главным недостатком эндоваскулярных вмешательств при сложной анатомии целевого пути.

НОР: предпочтительные подходы для инфраингвинального шунтирования. Целевая артерия для шунтирования при ХИУПК должна обеспечивать адекватный приток к нижней конечности и стопе, чтобы разрешить клиническую ситуацию. Если наблюдается стадия поражения 3 и 4 по классификации Wifl, то рекомендуется, чтобы выбранная целевая артерия обеспечивала прямой магистральный кровоток к лодыжке и стопе.

Непораженная БПВ является оптимальным аутогенным кондуитом для проведе-

ния инфраингвинального шунтирования. Альтернативная (малая подкожная вена или вена руки) или венозная вставка также могут использоваться в качестве кондуитов, но в этом случае наблюдается более высокий риск повторного вмешательства, а стабильность результата хуже, чем при использовании БПВ. Доказательства, поддерживающие тот или иной метод венозного шунтирования (реверсивное, без реверсии подкожной вены, *in situ*), отсутствуют.

Синтетические кондуиты могут быть полезны для некоторых пациентов, если другие варианты лечения отсутствуют. Политетрафторэтиленовые графты, покрытые гепарином, могут иметь преимущество по сравнению со стандартными политетрафторэтиленовыми графтами для шунтирований ниже щели коленного сустава^{458, 459}. Альтернативные варианты, такие как манжета дистальной вены, также могут улучшить проходимость шунта в большеберцовой артерии, но убедительные доказательства пока отсутствуют⁴⁶⁰. В целом, клинический исход использования синтетических протезов при ХИУПК сильно зависит от кровотока в пораженном участке и тяжести поражения конечности. Не рекомендуется применять неаутогенный кондуит при ХИУПК, если большеберцовая артерия и артерия стопы не подходят в качестве целевых артерий, так как сохранение проходимости пораженных артерий будет недостаточным. Определение оптимального подхода для проведения шунтирования ниже щели коленного сустава у пациентов с отсутствующим венозным кондуитом остается одной из сложнейших задач в этой области. Если пациент не подходит для проведения реваскуляризации, то только опыт хирурга может подсказать альтернативную тактику лечения. Необходима дальнейшая разработка биоинженерных кондуитов для решения этой дилеммы.

6.39	При лечении поражений бедренно-подколенного (БП) сегмента у пациентов с ХИУПК эндоваскулярным методом необходимо рассмотреть возможность применения дополнительных технологий к баллонной ангиопластике (например, стентирования – голометаллическими стентами или стентами с лекарственным покрытием), если наблюдается технически неудовлетворительный результат (остаточный стеноз или диссекция, ограничивающая кровоток) или в случае сложного поражения (например, БП поражение 2-4 степени по классификации GLASS).	2 (слабая)	В (умеренный)	Schillinger ¹⁰⁰ , 2006 Saxon ¹⁰¹ , 2008 Dake ¹⁰² , 2011 Rosenfield ¹⁰³ , 2015 Almasri ⁷ , 2018
6.40	Использовать аутовену как предпочтительный материал для шунтирования артерий ниже паховой связки у пациентов с ХИУПК.	1 (сильная)	В (умеренный)	Almasri ⁷ , 2018
6.41	Избегать использования неаутогенных биологических тканей при шунтировании артерий ниже паховой связки кроме случаев, когда нет возможности провести эндоваскулярное вмешательство и аутовена отсутствует.	2 (слабая)	С (низкий)	Almasri ⁷ , 2018
6.42	Провести интраоперационную визуализацию (ангиографию, дуплексное сканирование или и то, и другое) при завершении открытого шунтирования пациентам с ХИУПК и исправить значимые технические дефекты, если возможно, во время операции.	1 (сильная)	С (низкий)	Mills ¹⁰⁴ , 1992 Bandyk ¹⁰⁵ , 1994

Исследовательские приоритеты

6.1	Провести проспективную валидацию и улучшить стратификацию моделей риска у пациентов с полным спектром ХИУПК.
6.2	Провести сравнительные исследования эффективности стратегий реваскуляризации (методы и техники) в четко определенных подгруппах пациентов.
6.3	Определить обстоятельства, при которых мультисосудистая реваскуляризация или реваскуляризация, основанная на ангиосомальной теории, обеспечивает пользу пациентам с ХИУПК.
6.4	Разработать и проверить тактики лечения ХИУПК у пациентов с моделью болезни «без выбора».
6.5	Провести контролируемые проспективные исследования для определения безопасности и эффективности технологий с использованием катетеров с лекарственным покрытием у популяции ХИУПК с адекватным (не менее 2 лет) периодом последующего наблюдения.

7. НЕРЕВАСКУЛЯРИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ

Несомненно, реваскуляризация является самым оптимальным лечением ХИУПК. К сожалению, анатомические и физические характеристики не позволяют проводить реваскуляризацию значительному количеству пациентов. Некоторым пациентам целесообразно проводить большую ампутацию, но в других случаях нереваскуляризационные методы лечения могут также принести пользу.

Однако точных доказательств в отношении альтернативных методов лечения

недостаточно. Большинство проведенных исследований характеризуются низким качеством, к тому же это неконтролируемые исследования с неоднородными результатами, что затрудняет проведение обзоров и метаанализов. Такая разнородность привела к появлению различных данных в отношении факторов пациента, очагов поражения, протоколов вмешательств, дизайна исследований и конечных точек (сохранение конечности, выживаемость без ампутации, проходимость целевой артерии в месте поражения, облегчение боли,

факторы, определяющие качество жизни, заживление язв и развитие тканевых поражений)⁴.

В этом разделе представлен обзор нереваскуляризирующих вмешательств, фармакотерапия и консервативные методы лечения.

Оперативное нереваскуляризационное лечение

Стимуляция спинного мозга (ССМ)

Механизм действия. ССМ изначально применяли для лечения хронической боли и впервые этот метод был описан Куком (Cook) и соавт. в 1461 году как метод лечения ЗПА. При проведении ССМ электроды имплантируют в эпидуральное пространство и соединяют с генератором для стимуляции сенсорных волокон⁴⁶². ССМ способствует активации клеточных сигнальных путей, благодаря чему начинают вырабатываться молекулы с вазодилаторным действием, что приводит к снижению сосудистому сопротивлению и расслаблению клеток гладкомышечной ткани⁴⁶². Такой улучшенный периферический микроциркуляторный кровоток способствует усиленному капиллярному кровотоку, повышенной кожной температуре и показаниям локального ТсРО₂, нормализации характера пульсовой волны и улучшенному питанию кожи¹⁰⁶. Кроме того, ССМ подавляет симпатическую вазоконстрикцию и передачу сигналов боли⁴⁶².

Доказательства. Кокрейновский обзор 2013 года проанализировал данные по 444 пациентам в шести контролируемых исследованиях, посвященных применению ССМ при ХИУПК^{106, 463-468}. Отмечается хорошее общее качество исследований; сохранение конечности (ВБА через 12 месяцев) использовалось в качестве первичной конечной точки во всех исследованиях. Когда были получены результаты, то показатели сохранения конечности оказались значительно выше в группе ССМ

(ОР для большой ампутации, 0.71; 95% ДИ, 0.56-0.90)¹⁰⁶. Результаты были лучше, когда пациентов отбирали с учетом их изначального уровня ТсРО₂. Значительное облегчение боли также наблюдалось в обеих группах, хотя в группе ССМ пациентам требовалось меньшее применение анальгетиков. Значительный эффект для заживления язв отсутствовал. Общая смертность не оценивалась, но общие показатели осложнений составили 17% (95% ДИ, 12-22%). Проблемы с имплантацией возникли у 9% пациентов (95% ДИ, 4%-15%), повторное вмешательство для изменения параметров стимуляции потребовалось 15% пациентам (95% ДИ, 10%-20%), а инфекционные осложнения возникли у 3% пациентов (95% ДИ, 0%-6%)¹⁰⁶.

Исследователи пришли к выводу, что ССМ оказывает скромный положительный эффект на облегчение боли и снижает количество ампутаций в течение 1 года на 11% по сравнению с консервативным лечением¹⁰⁶. При этом авторы исследования подчеркивают, что положительный эффект необходимо рассматривать с учетом высокой стоимости процедуры и возможных осложнений. В результате Кокрейновского обзора выяснилось, что стоимость проведения такого лечения выше на \$8824. Кломп (Klomp) и соавт.¹⁴⁶⁹ вычислили стоимость сохранения одной конечности, которая составила \$111 705 и \$312 754 за один сохраненный год жизни с поправкой на ее качество. Таким образом, они пришли к выводу, что ССМ не является экономически эффективным методом лечения ХИУПК.

Поясничная симпатэктомия

Механизм действия. Симпатическая денервация поясничных ганглиев выполняется через открытый или лапароскопический ретроперитонеальный доступ или посредством проведения чрескожной химической блокады. Поясничная симпатэктомия (ПС) повышает приток крови к нижней конечности, индуцируя вазодилатацию боковых сосудов и направляя кровоток через артериовенозный анастомоз, снижая симпатический тонус. В свою очередь, это улучшает

насыщение тканей кислородом, снижает повреждение тканей и облегчает боль. Болевые симптомы также уменьшаются за счет прерывания связывания ноцицептивных нейронов и прямого нейротоксического воздействия на ноцицептивные волокна⁴⁷⁰.

Доказательства. В своем систематическом обзоре Sanni и соавт.⁴⁷⁰ сообщили, что в рамках РКИ не удалось идентифицировать какие-либо объективные преимущества ПС у пациентов с ХИУПК. Авторы обзора пришли к выводу, что ПС можно рассматривать в качестве альтернативы ампутации, если в остальном конечность жизнеспособна, так как этот метод лечения минимально инвазивный и экономически эффективный с низкими показателями развития осложнений⁴⁷⁰. Химическая симпатэктомия и хирургическая симпатэктомия показывают одинаково хорошие результаты, при этом некоторые специалисты предлагают применять ПС у пациентов с сахарным диабетом.

Из трех РКИ, посвященных изучению ПС при ЗПА, только в двух сообщается о применении метода при ХИУПК^{471, 472}, а третье исследование показывает результаты использования метода при ПХ⁴⁷³. Cross и соавт. выяснили, что химическая симпатэктомия снимает боль у 67% пациентов по сравнению с 24% в контрольной группе через 6 месяцев. Однако в сопоставительном исследовании Barnes и соавт.⁴⁷¹ выяснили, что ПС в комбинации с реваскуляризацией артерий аорто-подвздошного сегмента не дает дополнительных преимуществ по сравнению только с реваскуляризацией. Большинство когортных исследований сообщают, что ПС при ХИУПК⁴⁷⁴⁻⁴⁸³ стабильно демонстрирует субъективные улучшения примерно у 60% пациентов касательно облегчения боли и заживления язв⁴⁷⁰. Более того, в Кокрейновском систематическом обзоре не удалось найти РКИ, в которых оценивался бы эффект ПС (открытая, лапароскопическая или химическая) в сравнении с отсутствием вмешательства у пациентов с ХИУПК по причине неоперабельного поражения артерий¹⁰⁷. На данный момент нет точных доказательств, что ПС снижает риск

большой ампутации у пациентов с ХИУПК. Пока остается неясным, улучшился ли у пациентов с ХИУПК в любой подгруппе контроль болевого синдрома или заживление язв после ПС.

Переменная пневмокомпрессия (ППК)

Механизм действия. У пациентов, которым проводилась ППК, отмечается усиленный артериальный кровоток в дистальных отделах нижних конечностей за счет повышенного артериовенозного градиента давления, которое стимулирует эндотелиальные вазодилаторы, замедляя вено-артериальный рефлекс и стимулируя рост коллатералей⁴⁸⁴. В результате повышается артериальный кровоток, пиковая систолическая скорость (ПСС), конечная диастолическая скорость (КДС) и пульсовое наполнение⁴⁸⁵.

В разных методах ППК нижних конечностей используют разные протоколы. Например, прибор ArtAssist (ACI Medical, Сан Марко, Калифорния), который обеспечивает последовательную компрессию стопы и икры; прибор Aircast ArterialFlow (DJO Global, Виста, Калифорния) для компрессии икры; и приборы, которые обеспечивают компрессию ноги, синхронизированную с сокращением желудочков сердца (Syncarbon [Contalibo, Сен-Гобен, Франция] и Vascular Pump [Rheomedix, Филадельфия, Пенсильвания])⁴⁸⁴.

Доказательства. Было опубликовано два контролируемых исследования^{486, 487} и несколько серий случаев⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁵, посвященных ППК, однако доказательства на основании качественных исследований отсутствуют. Исследователи включили 171 пациента с ХИУПК в трехмесячную программу по ППК⁴⁹⁴. Они сообщили об улучшении болевого симптома, повышенном ПД в среднем на 15 мм рт.ст. и повышенном кровотоке в подколенной артерии в среднем на 20 см/сек. Средняя выживаемость без ампутации составила 18 месяцев с сохранением конечности в 94% случаев через 3.5 года. Исследователи определили, что ППК является экономически эффективным

вмешательством, стоимость которого на одного пациента составляет \$4454⁴⁹⁴. В ретроспективном наблюдательном исследовании с включением 107 пациентов исследователи из клиники Mayo выяснили, что заживление ран через 6 месяцев наблюдалось у 40% пациентов⁴⁹³.

В другом нерандомизированном контролируемом исследовании с включением 48 пациентов исследователи пришли к выводу, что 58% пациентов получили пользу после проведения ППК от полного заживления до сохранения конечности по сравнению с 17% пациентов в контрольной группе (ОШ, 7.00; 95% ДИ, 1.82-26.89)⁴⁸⁶. В проспективном исследовании оценивались изменения качества жизни до и после ППК⁴⁹⁵. Исследователи сообщили о значительном снижении болевого синдрома, физического функционирования и общего состояния здоровья. В рамках еще одного систематического обзора было выявлено, что ППК может быть связана с улучшенными показателями сохранения конечности, заживления ран и лечения болевого синдрома, а также с низким риском развития осложнений⁴⁸⁴. Однако в этом обзоре также отмечается высокий риск системной ошибки, которая возникает в ходе исследований, что объясняется использованием разных типов компрессии и оптимальных параметров⁴⁸⁴.

Показатели по заживлению раны значительно варьировались (от 4% до 96% через 3 месяца) в исследованиях, в которых применялся один и тот же прибор. Показатели

смертности, наоборот, оказались более стабильными⁴⁸⁴. Было высказано предположение, что исход ППК может оказаться хуже для пациентов с почечной недостаточностью, так как прогноз для этой группы оказался хуже касательно сохранения конечности и смертности⁴⁸⁴.

Руководства по нереваскуляризационным вмешательствам

В документе Трансатлантического межобщественного консенсуса II (TASC II) по лечению ЗПА говорится, что в отношении ССМ существуют доказательства низкого уровня¹⁵⁶. В руководствах Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS) говорится, что польза ССМ не доказана и доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать этот метод для лечения ХИУПК⁴⁹⁶.

Хотя в документе TASC II не упоминается ПС для лечения ХИУПК, в нем говорится о потенциальной роли этого метода в лечении комплексного регионального болевого синдрома¹⁵⁶. В руководствах ESVS указано, что ПС не может рассматриваться в качестве тактики лечения для профилактики ампутации, но может применяться для лечения пациентов, которым противопоказана реваскуляризация, для облегчения симптомов⁴⁹⁶. В руководствах Американской кардиологической ассоциации по лечению ЗПА метод ПС не упоминается⁴⁹⁶. Наконец, международные руководства вообще не делают ссылок на ППК.

7.1	Рассмотреть возможность стимуляции спинного мозга для снижения риска ампутации и уменьшения боли у некоторых пациентов (например, с болью в покое, незначительной потерей ткани), которым невозможна реваскуляризация.	2 (слабая)	В (умеренный)	Ubbink ¹⁰⁶ , 2013
7.2	Не применять поясничную симпатэктомию для сохранения конечности пациентам с ХИУПК, которым противопоказана реваскуляризация.	2 (слабая)	С (низкий)	Karanth ¹⁰⁷ 2016
7.3	Рассмотреть возможность применения перемежающейся пневматической компрессии для некоторых пациентов (например, с болью в покое, незначительной потерей ткани), которым противопоказана реваскуляризация.	2 (слабая)	В (умеренный)	Abu Dabrh ⁴ , 2015

Фармакотерапия

Простаноиды

Механизм действия. Простаноиды включают в себя семейство медиаторов воспаления, преимущественно, простагландин E1 (PGE₁), простагландин (PGI₂) и илопрост. Действие простаноидов основано на подавлении активации тромбоцитов и лейкоцитов, подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов и стимуляции вазодилатации и васкулярной эндотелиальной протекции посредством антитромбоцитарного и профибринолитического действия^{108, 497, 498}.

Доказательства. Метаанализ, оценивающий использование PGE₁ и плацебо для лечения 254 пациентов с ХИУПК, показал положительные результаты через 6 месяцев с заживлением язв или уменьшением болевых симптомов (47.8% vs 25.2% плацебо) и снижением показателей по большой ампутации или смерти (22.6% vs 36.2% плацебо), связанные с использованием PGE₁⁴⁹⁹. В Кокрейновском отчете 2018 года представлен обзор 33 исследований простаноидов различного состава, дозировки и путей введения¹⁰⁸. Рассматривалось внутривенное введение PGE₁ (синтетическая форма, алпростадил) в течение 21 дня и внутриартериальное введение; внутривенное введение PGI₂ от 4 до 7 дней; внутривенное введение илопроста (синтетический аналог PGI₂) от 14 до 28 дней, пероральное введение от 28 дней до 1 года и низкодозированные вливания; внутривенное введение липоэкапроста в течение 50 дней; и внутривенное введение ципростена (аналог PGI₂) в течение 7 дней^{108, 497}. По сравнению с плацебо простаноиды продемонстрировали эффективность в лечении боли в покое (ОР, 1.30; 95% ДИ от 1.06 до 1.59) и заживлении язв (ОР, 1.24; 95% ДИ от 1.04 до 1.48). Однако, как группа активных веществ простаноиды не оказали значительного влияния на ампутацию или смертность, хотя стоит отметить, что не во всех исследованиях сравнивались большие и малые ампутации⁴⁹⁸. Использование простаноидов было связано со статистически значимым повышением риска развития побочных эффектов (ОР, 2.35; 95%

ДИ, 1.99-2.78)⁴⁹⁸. Побочные эффекты были в основном незначительные, в том числе - головная боль, приливы крови к лицу, тошнота, рвота и диарея.

Авторы Кокрейновского систематического обзора пришли к выводу, что доказательства эффективности и безопасности простаноидов для лечения пациентов с ХИУПК отсутствуют. Такой вывод был сделан на основе мета-анализа высокого качества длительных рандомизированных контролируемых исследований с гомогенными данными⁴⁹⁷. Авторы также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований высокого качества⁴⁹⁸. Однако результаты анализа в подгруппах показали, что илопрост снижает показатели большой ампутации (ОР, 0.69; 95% ДИ, 0.52-0.93), эффективно ослабляет боль в покое (ОР, 1.54; 95% ДИ, 1.19-1.99) и заживляет язвы (ОР, 1.80; 95% ДИ, 1.29-2.50). Авторы исследования отмечают, что если результаты предыдущего метаанализа илопроста были более положительными⁵⁰⁰, только несколько исследований, включенных в предыдущий метаанализ, могли быть включены в Кокрейновский обзор, что объясняется недостаточно качественной методологией исследования. На самом деле, в клинической практике илопрост дает положительный эффект только у 40% пациентов, кому противопоказана реваскуляризация^{156, 500}.

С момента публикации Кокрейновского обзора было проведено новое РКИ, сравнивающее эффективность плацебо с внутривенным введением тапростена, аналога PGI₂, в течение 2 недель. Результаты этого исследования не показали никакой разницы в ослаблении боли, уменьшении размера язвы или профилактике ампутаций⁵⁰¹. Мы не обладаем данными, подтверждающими использование простаноидов для снижения риска большой ампутации у пациентов с ХИУПК, которым противопоказана реваскуляризация.

Вазоактивные препараты

Нафтидрофурил. В Кокрейновском обзоре восьми РКИ оценивалась эффективность

внутривенного введения нафтидрофурила 269 пациентам¹⁰⁹. Отмечалось, что лечение препаратом ослабляет боль в покое и уменьшает некроз поверхностных тканей, но дизайн исследований был неудовлетворительного качества: были включены пациенты с разной степенью тяжести ХИУПК, продолжительность лечения варьировала от 3 до 42 дней и использовались разные показатели эффективности. Это привело к появлению различных конечных точек, что не позволило получить надежные результаты¹⁰⁹. Таким образом, на данный момент доказательств, поддерживающих использование нафтидрофурила для лечения ХИУПК, недостаточно⁴⁹⁸.

Пентоксифиллин. Этот лекарственный препарат улучшает приток крови, повышая пластичность эритроцитов и снижая вязкость крови. Результаты европейского исследования с включением 314 пациентов показали значительное ослабление боли в покое, избавление от нарушений сна и уменьшение потребности в анальгетиках⁵⁰². В отдельном норвежском исследовании с такой же схемой применения не было выявлено значимой разницы в уровне ослабления боли или абсолютной дистанции безболевого ходьбы между двумя группами⁵⁰³. Исследователи пришли к выводу, что необходимы дальнейшие исследования для оценки роли пентоксифиллина в лечении пациентов с ХИУПК. Таким образом, на данный момент нет точных доказательств, на основании которых можно было бы рекомендовать применение пентоксифиллина для лечения ХИУПК⁴⁹⁸.

Цилостазол. Этот лекарственный препарат был хорошо изучен на пациентах с перемежающейся хромотой, но исследования с включением пациентов с ХИУПК практически не проводились. Результаты одного небольшого исследования показали, что цилостазол улучшает микроваскулярную циркуляцию и давление кожной перфузии в ишемизированной конечности⁵⁰⁴. Еще одно неконтролируемое исследование, в котором пациентам одновременно проводили лечение цилостазолом и эндоваскулярную реваскуляризацию, показало более вы-

сокие показатели сохранения конечности, но худшие показатели в отношении выживаемости и профилактики дальнейшей реваскуляризации⁵⁰⁵. Так как отсутствуют РКИ с пациентами с ХИУПК, мы не можем говорить о достаточности доказательств, что цилостазол улучшает клинический исход у пациентов с ХИУПК^{504, 505}.

Сосудорасширяющие препараты

Так как сосудорасширяющие препараты могут вызвать отток крови от ишемизированной области к неишемизированной, то такие препараты не несут никакой пользы для пациентов с ХИУПК¹⁵⁶.

Фибринолитики

В рамках двух небольших РКИ сравнили действие фибринолитика анкрод с плацебо у пациентов с ХИУПК^{506, 507}. Хотя в одном исследовании были отмечены положительные изменения в ЛД и ПД, оба исследования не смогли подтвердить улучшения в клиническом исходе.

Гипербарическая оксигенотерапия (ГБО)

Можно выделить несколько механизмов ГБО, которые могут иметь терапевтическое значение при ХИУПК. Например, улучшенная способность плазмы переносить кислород (независимо от количества и функции эритроцитов), улучшение функции лекоцитарной кислород-зависимой пероксидазной системы, снижение отека тканей благодаря осмотическому эффекту кислорода, усиленная мобилизация и ангиогенез стволовых клеток-предшественников и улучшение функции клеток фибробластов⁵⁰⁸. Если присутствует суперинфекция, то ГБО также подавляет бактериальный рост (особенно рост анаэробных бактерий), генерирует выработку свободных радикалов, которые уничтожают бактериальные клеточные структуры и улучшает кислород-зависимый перенос антибиотиков⁵⁰⁹.

В 2015 году Кокрейновский обзор был посвящен роли ГБО при заживлении хрониче-

ческих ран.¹¹⁰ Анализировали 12 исследований с включением 577 пациентов. В 10 из 12 исследований изучали влияние ГБО на заживление язв у пациентов с диабетом. В обзоре 2015 г. был сделан вывод, что ГБО улучшает показатели заживления язв при синдроме диабетической стопы через 6 недель, но не дольше, при этом значимой разницы в показателях риска большой ампутации отмечено не было¹¹⁰.

В три другие исследования были включены пациенты с ишемическими язвами, но в каждом исследовании использовались разные определения ишемии⁵¹⁰⁻⁵¹². Абидиа (Abidia) и соавторы рандомизировали 18 пациентов с ЛПИ <0.8 или ППИ <0.7 и отметили улучшения в заживлении ран в группе лечения. Лендаль (Löndahl) и соавт.⁵¹² рандомизировали пациентов с адекватным кровотоком в дистальном русле или нереконструируемым поражением артерий. Авторы исследования выявили, что у 57% пациентов значения ПД составили <60 мм рт. ст. (среднее значение 52 мм рт. ст.). Полное заживление язвы наблюдалось у 52% пациентов, которым проводилась ГБО, по сравнению с 29% пациентов в контрольной группе через 12 месяцев ($P < 0.02$).

Стратификация, основанная на значениях ПД, не повлияла на результаты исследования. В последующих публикациях авторов исследования говорилось, что ТсРО2 до вмешательства коррелировало с заживлением язвы и что заживление не наблюдалось у отдельных пациентов со значениями ТсРО2 <25 мм рт. ст.⁵¹³. Значимой разницы в отношении большой ампутации между двумя группами не отмечалось; в ГБО когорте было проведено три ампутации и одна в контрольной группе.

Авторы еще одного исследования рандомизировали 70 пациентов с синдромом диабетической стопы в группу ГБО или группу стандартного лечения⁵¹⁰. Среднее значение ЛПИ и ТсРО2 составило 0.65 и 23 мм рт. ст. в когорте ГБО и 0.64 и 21 мм рт. ст. в группе стандартного лечения. Все пациенты с ЛПИ <0.9 или ТсРО2 <50 мм рт. ст. имели ишемическое поражение (согласно определению

авторов данного исследования), им было проведено вливание илопроста и затем проведена оценка пациентов по поводу возможной реваскуляризации. Тринадцать пациентам в каждой группе провели процедуру реваскуляризации. После завершения лечения значение ТсРО2 в покое повысилось в среднем на 12.1 в группе ГБО и на 5.0 в контрольной группе ($P < 0.0002$). Отмечалось значительное снижение показателей по большой ампутации в группе ГБО ($P < 0.016$)⁵¹⁰.

В масштабном продленном когортном исследовании США использовались данные из группы заживления раны⁶¹ с включением пациентов с синдромом диабетической стопы и адекватным кровотоком на стопе. Всего 793 пациентам была проведена ГБО. Коэффициент склонности использовался, чтобы компенсировать отсутствие рандомизации. В рамках исследования было выявлено, что у пациентов, которых лечили ГБО, раны заживали хуже (ОР, 0.68; 95% ДИ, 0.63-0.73) и наблюдалась более высокая вероятность ампутации нижней конечности (ОР, 2.37; 95% ДИ, 1.84-3.04)⁵¹⁴.

Последующее многоцентровое рандомизированное клиническое исследование DAMO2CLES проводилось в 25 больницах в Нидерландах и Бельгии. В рамках этого исследования рандомизировали 120 пациентов с ишемической язвой стопы и диабетом в группу стандартного лечения с курсом ГБО и без проведения такого курса лечения. Ишемия определялась при значениях ЛД <70 мм рт. ст., ПД <50 мм рт. ст. или ТсРО2 <40 мм рт. ст. Всех пациентов оценили на возможность проведения реваскуляризации и если процедура была целесообразна, то ее проводили до ГБО. В качестве первичного результата рассматривалось сохранение конечности, заживление язвы через 12 месяцев и длительность заживления язвы. Также анализировались показатели смертности и сохранения конечности. Показатели сохранения конечности (47/60 в когорте стандартного лечения и 53/60 в когорте стандартного лечения с ГБО), индекс динамики заживления раны через 12 месяцев (28/60 в когорте стандартного лечения и 30 в когорте стандартного лечения с ГБО)

и ВБА (41/60 в когорте стандартного лечения и 49 в когорте стандартного лечения с ГБО) значительно не различались между группами. Большая часть пациентов (35%), распределенных в группу ГБО, не смогла пройти эту процедуру или получила менее 30 процедур, что связано, преимущественно, с наличием коморбидных состояний или с логистическими причинами¹¹².

В целом, хотя остались противоречия, ГБО может применяться для ускорения заживления ран у пациентов с диабетом и незаживающими нейропатическими язвами, а также слабо выраженной ишемией, если традиционный уход за раной оказался неэффективным. Однако, стоит заметить, что ГБО не предупреждает большую ампутацию и не может применяться в качестве альтернативы реваскуляризации у пациентов с ХИУПК.

Руководства по нереваскуляризационной фармакотерапии

В документе TASC II указано, что хотя предыдущие исследования с использованием простаноидов при ХИУПК показали улучшенное заживление ишемических язв и снижение показателей ампутации, результаты исследований не показывают преимущества простаноидов в улучшении ВБА¹⁵⁶. Текущие руководства по ЗПА и рекомендации Фонда американского кардиологического колледжа и Американской кардиологической ассоциации предлагают рассмотреть возможность применения PGE₁ и PGE₂ для ослабления болевых синдромов и ускорения заживления язв при КИНК, но подчеркивается, что благоприятный эффект, вероятней всего, будет наблюдаться только у небольшой подгруппы пациентов⁵¹⁵.

Наконец, в международных руководствах не рассматриваются вазоактивные и сосудорасширяющие препараты, а также фибринолитики. Однако руководство TASC II поддерживает возможность селективного применения ГБО у некоторых пациентов после неэффективной реваскуляризации¹⁵⁶.

Консервативное лечение

Уход за раной. ХИУПК связывают с заметно более короткой продолжительностью жизни, поэтому неудивительно, что пациенты с ХИУПК при отсутствии технической возможности проведения реваскуляризации сталкиваются с менее благоприятным исходом в отношении выживаемости и сохранения конечности. В ретроспективном исследовании с включением 105 пациентов с ХИУПК при отсутствии возможности для реваскуляризации 46% потеряли конечность и 54% скончались в течение 1 года⁵¹⁶. Среди пациентов с неампутированной нижней конечностью 72% скончались в течение 1 года. Таким образом, несмотря на значительный прогресс, сделанный в области методов реваскуляризации и анестезии, эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация целесообразна не для всех пациентов, даже если технически процедура выполнима, так как она сопровождается развитием коморбидных состояний и связана с сокращенной продолжительностью жизни.

В программу по уходу за раной включили группу из 169 пациентов со стабильной потерей ткани, которым была противопоказана реваскуляризация по медицинским и анатомическим причинам²⁹⁰. Через год 77% пациентов сохранили конечность, у 52% зажила рана и только 28% была проведена малая ампутация. Исследователи пришли к выводу, что консервативное лечение может быть полезно в определенной подгруппе пациентов с ХИУПК. Учитывались и другие важные для консервативного лечения обстоятельства кроме реваскуляризации, в том числе адекватное питание, отсутствие инфекционного процесса, устранение механических факторов, препятствующих заживлению раны (при помощи хирургического дренирования, гидротерапии или биохирургии), лечение ран отрицательным давлением и неконтактным низкочастотным ультразвуком⁵¹⁷.

Недавно наблюдали группу из 602 пациентов с диабетом, с язвой стопы и низкими значениями ПД или ЛД⁵¹⁸. В течение периода последующего наблюдения, который

варьировал от 1 до 276 недель, у 38% отмечалось заживление раны, 12% была проведена малая ампутация, 17% отмечалось заживление после большой ампутации и 33% скончались без заживления.

ВЫВОДЫ

Несмотря на отсутствие доказательств эффективности нереваскуляризационных методов лечения ХИУПК, они широко применяются в практике. В 2009 году в Великобритании были опубликованы результаты опросника сосудистых хирургов, который проводился по почте. В результате, 75% хирургов полагали, что ПС может применяться для неоперабельных пациентов с ЗПА⁵¹⁹, хотя в текущей практике ПС редко используется для лечения ХИУПК. Аналогично, в отчете по результатам лечения пациентов с нереконструируемой

ХИУПК 88% пациентов были проведены инфузии простаноидов, 14% получали низкомолекулярный гепарин или пероральные антикоагулянты, 3% была проведена ССМ, 17% ГБО и 69% получали лечение раны. Кроме того, 13% пациентов была проведена ампутации пальцев стопы. Через 24 месяца показатель большой ампутации составил 9.3% с уровнем смертности 23.2%⁵²⁰. Вероятно, что эти примеры из реальной клинической практики, не основанные на доказательствах, демонстрируют желание специалистов помочь популяции пациентов, для которых не подходит традиционное лечение. И все же эффективность и безопасность этих методов ничем не подкреплена и их следует рассматривать в качестве альтернативного лечения только на индивидуальной основе для каждого отдельного пациента после внимательного изучения пользы и рисков.

Исследовательские приоритеты	
7.1	Оценить эффективность пневматической компрессии в улучшении показателей ВБА и разрешении боли в покое у пациентов с ХИУПК.
7.2	Определить, каким пациентам с ХИУПК нереваскуляризационные методы лечения могут помочь с большей вероятностью.
7.3	Определить роль лечебной физкультуры в качестве нереваскуляризационного метода лечения пациентов с ХИУПК.
7.4	Определить популяцию пациентов, которым помогла ГБО в заживлении раны, ослаблении боли или принесла другую значимую пользу.

8. ПОДХОДЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХИУПК

В основе биологической или регенеративной медицины лежит генная терапия и клеточная терапия. Эти методы лечения потенциально способствуют заживлению ран и предотвращают ампутацию у пациентов, которым не показана реваскуляризация.

Терапевтический ангиогенез определяется как рост новых кровеносных сосудов в ответ на стимулирование фактором роста. Этот процесс был показан на животных моделях ишемии задней конечности и может быть индуцирован ангиогенными белками (фактор роста сосудистого эндотелия) или клеточной терапией с использованием стволовых клеток или аспирата костного мозга. Концепцию ангиогенеза в клиниче-

скую область ввел Джеффри Иснер (Jeffery Isner) в начале 1990-х⁵²¹. Было показано, что различные факторы роста, в том числе фактор роста сосудистого эндотелия, фактор роста гепатоцитов (ФРГ) и фактор роста фибробластов (ФРФ), способствуют ангиогенезу на животных моделях. Благодаря короткому периоду полувыведения этих белков стало возможным использование генной терапии для проведения ожидаемой экспрессии генов в ишемической конечности. В большинстве клинических исследований, изучающих эффект генной или клеточной терапии, прибегают к внутримышечным инъекциям. В случае с генной терапией экспрессия белка сохраняется от 2 до 6 недель. Продолжающиеся исследования в этой об-

ласти включают альтернативные векторы, чтобы безопасно усилить долгосрочную экспрессию генов.

В основе клеточной терапии, возможно, лежит механизм дифференцировки стволовых клеток в сосудистые клетки после инъекции в гипоксическую конечность или индукция экспрессии ангиогенного фактора роста из-за относительной гипоксии ткани в ишемической конечности. Высказывались опасения относительно безопасности ангиогенной терапии из-за потенциальной возможности «нецелевого» ангиогенеза, что может привести к развитию скрытой опухоли или ускоренному прогрессированию диабетической пролиферативной ретинопатии. На сегодняшний день эти опасения не подтвердились.

Исследования генной и стволовой терапии при ХИУПК

Генная терапия

Фактор роста фибробластов (ФРФ). ФРФ активно изучается в контексте тяжелой ишемии конечности. Во вторую фазу клинического исследования TALISMAN (NCT00798005) включили 125 пациентов и по результатам исследования сообщили о значительно лучших показателях в отношении сохранения конечности через 12 месяцев у 73% пациентов в группе ФРФ по сравнению с 48% пациентов в группе плацебо ($P=0.009$)⁵²². Всем пациентам в исследовании реваскуляризация была противопоказана. Полное заживление язв через 6 месяцев наблюдалось у 14% пациентов в группе плацебо и 20% в группе лечения⁵²². В отдельном исследовании авторы доказатели концепцию генной терапии, когда идентифицировали плазмиду ФРФ, РНК и белок в образцах ткани после ампутации у пациентов с ХИУПК, которые получали инъекции плазмиды ФРФ до ампутации⁵²³.

Эти результаты легли в основу третьей фазы исследования TAMARIS (NCT00566657)⁵²⁴. В это исследование было включено 525 пациентов из 30 стран

с ишемическими язвами или умеренной гангреной. Однако в рамках исследования TAMARIS не удалось показать разницу в отношении сохранения конечности между двумя группами пациентов с ХИУПК (63% в группе лечения vs 67% в группе плацебо)⁵²⁴. Показатели по сохранению конечности в обеих группах были такими же, как и в группе ФРФ второй фазы исследований TALISMAN (Таблица 8.1). Разные результаты, полученные во время фазы 2 исследования TALISMAN и фазы 3 исследования TAMARIS можно объяснить ошибками 2 типа в более раннем исследовании.

Фактор роста гепатоцитов (ФРГ). В рамках нескольких клинических исследований оценивался эффект плазмиды ФРГ для лечения пациентов с ХИУПК, которым противопоказана реваскуляризация. Ранние исследования 2 фазы (NCT00189540, NCT00060892) показали, что генная терапия плазмидой ФРГ улучшает TcPO₂ и оценку по шкале боли у пациентов с ХИУПК по сравнению с плацебо, но улучшенных результатов по сохранению конечности не наблюдалось^{525, 526}. В японском исследовании с включением 40 пациентов было показано значительное улучшение в составной конечной точке и оценке боли в покое среди пациентов без язв или уменьшение язв в размере через 12 месяцев (70.4% vs 30.8%; $P=0.014$)⁵²⁷. О выживаемости без ампутации через 12 месяцев не сообщалось. На данный момент существуют генные терапии, одобренные Управлением США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), для лечения пациентов с ХИУПК.

Клеточная терапия. Доклинические исследования на животных моделях ишемии задней конечности показали, что внутримышечная инъекция стволовых клеток в заднюю конечность усиливает кровоток посредством механизма ангиогенеза. Ранние исследования с участием человека показали улучшенное состояние сосудов в пораженной конечности (на основании показателей ЛПИ), но механизм, лежащий в основе этого явления, пока не изучен. Клеточная терапия подразделяется на аутогенную и алло-

генную. Недавно завершилось несколько исследований 1 и 2 фазы, в том числе исследования компаний Harvest Technologies (NCT00498069) и Biomet (NCT01049919)^{528, 529}. В отчетах обоих исследований сообщается о многообещающих ранних результатах исследований 1 фазы, в которых применялись мононуклеары аутогенного костного мозга (BMMNC) для лечения ХИУПК^{528, 529}. Кроме того, обе компании разработали системы подготовки клеток, которые можно использовать прямо на месте оказания медицинской помощи. После забора костного мозга проводилось выделение BMMNC для их дальнейшего внутримышечного введения в ишемическую конечность.

lafrati⁵²⁸ и соав. сообщали о результатах исследования с включением 97 пациентов. У пациентов, которым внутримышечно вводили концентрат костного мозга, сохранение конечности наблюдали у 64% через 6 месяцев по сравнению с 65% в контрольной группе. Пациенты, которые получали лечение, сообщали о значительном ослаблении болевого синдрома и у них отмечались улучшенные показатели ППИ^{528, 530}. В другом исследовании с участием 152 пациентов практически не было выявлено разницы в показателях сохранения конечности в группе лечения и контрольной группе через 6 месяцев (80% vs 69%; $P=0.224$)^{529, 531}. Оба эти исследования 3 фазы проводились на условиях освобождения от требований FDA для исследуемых устройств.

В исследовании RESTORE-CLI (фаза 2) использовалась терапия аутологичными стволовыми клетками ixmyelocel-T для лечения пациентов с ХИУПК, которым противопоказана реваскуляризация⁵³². У пациентов был взят аспират костного мозга (50 мл) и направлен спонсору исследования, где клетки культивировали в биореакторе и оставили на 2 недели; после размножения, популяцию клеток обогатили мезенхимальными клетками-предшественниками и активированными макрофагами. Затем аспират возвращали на место проведения исследования для внутримышечного введения в ишемическую конечность пациента. В исследование включили 72 пациента с ише-

мической болью в покое или потерей ткани. Через 12 месяцев у 40% пациентов, которые получали лечение клетками ixmyelocel-T, наблюдалось одно или несколько событий неудачной терапии (смерть, большая ампутация, увеличение размера раны вдвое или впервые выявленная гангрена) по сравнению с 67% пациентов в группе плацебо ($P=0.045$, точный критерий Фишера). В показателе выживаемости без ампутации различий не было⁵³². События неудачной терапии были особенно явно выражены у пациентов, у которых изначально отмечалась потеря ткани. В подгруппе пациентов с ранами, кто получал терапию клетками ixmyelocel-T, 45% столкнулись с событиями неудачной терапии по сравнению с 88% пациентов в контрольной группе ($P=0.01$)⁵³².

Losordo и соав.⁵³³ завершили небольшое плацебо-контролируемое исследование с включением 28 пациентов с ХИУПК, в котором сравнили CD34-позитивные клетки, выделенные посредством лейкофереза после мобилизации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Авторы исследования отметили тенденцию к снижению количества ампутаций как больших, так и малых. Через 12 месяцев 31% пациентов в группе лечения была проведена ампутация по сравнению с 75% в группе плацебо ($P=0.058$). Когда оценивалась только большая ампутация, то разницы между двумя группами не было, при этом стоит отметить небольшое количество пациентов в исследовании⁵³³.

В небольшом исследовании BALI рандомизировали 38 пациентов с ХИУПК в группу лечения мононуклеарами из костного мозга и группу плацебо. Исследование проводилось в 7 медицинских центрах Франции⁵³⁴. Статистически значимой разницы в количестве больших ампутаций через 6 или 12 месяцев или ослаблении боли через 6 месяцев выявлено не было. Любопытно, что повысились уровни $TcPO_2$ и в группе лечения и в группе плацебо. Используя метод «складного ножа» логистической регрессии, авторы исследования отметили преимущества в группе лечения, связанные с большой ампутацией. Однако общее количество па-

циентов и событий в этом исследовании было небольшим, поэтому полученные результаты могут рассматриваться только как исследовательские.

В исследовании JUVENTAS рандомизировали 160 пациентов с тяжелой степенью ишемии конечности в группу внутриапериартериального введения BMMNC или группу плацебо с разницей в 3 недели⁵³⁵. Через 6 месяцев не наблюдалось значимой разницы между двумя группами в отношении большой ампутации (19% пациентов в группе BMMNC vs. 13% в группе плацебо) или ВБА (77% в группе BMMNC vs. 84% в группе плацебо). Также не отмечалось различий касательно безопасности и вторичных критериев эффективности⁵³⁵.

Недавно завершилось исследование 1 фазы аллогенной клеточной терапии, спонсируемое Pluristem (NCT00951210). Результаты исследования показали безопасность и потенциальную эффективность терапии (личное общение). Это открытое исследование аллогенных плацентарных стволовых клеток (PLX-PAD) будет продолжено во 2 фазе плацебо-контролируемых исследований. Клетки PLX-PAD относятся к мезенхимальноподобным стромальным клеткам, полученным из плаценты при доношенной беременности и размноженным в биореакторе спонсора исследования. Считается, что это иммунопривилегированные клетки и на их основе потенциально можно разработать доступное для всех лечение.

Наконец, в метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований стволовой терапии было включено 499 пациентов в 10 исследованиях¹¹³. Последующее наблюдение составило не менее 12 месяцев и только в трех исследованиях наблюдение пациентов продолжалось 6 месяцев. Результаты метаанализа показали отсутствие улучшений в показателях большой ампутации или выживаемости без ампутации. Вторичные критерии эффективности (ЛПИ, ТсРО2 и оценка по шкале боли) были значительно лучше в группе лечения¹¹³.

Безопасность терапевтического ангиогенеза

Высказанные опасения относительно «нецелевого» ангиогенеза и вероятности прогрессирования диабетической пролиферативной ретинопатии или развития скрытой опухоли значительно ограничили критерии включения и исключения для таких исследований. Так как ранние исследования продемонстрировали допустимые показатели безопасности для этого вида терапии, и потенциальные опасения относительно осложнений утихли, эти ограничения были частично сняты.

Нерешенные вопросы в этой области

Дизайн исследования и препятствия к завершению. Для исследований с включением пациентов с ХИУПК характерно множество барьеров, которые не дают своевременно завершить исследование. Наличие коморбидных состояний у пациентов с ХИУПК приводит к развитию побочных эффектов в течение всего исследования. Разнородные результаты по ХИУПК приводят к появлению различной динамики развития заболевания. Большую ампутацию через 1 год проводят 35% пациентов с ишемической потерей ткани по сравнению с <10% пациентов с болью в покое. Кроме того, согласно рекомендациям FDA, выживаемость без ампутации должна быть первичной конечной точкой эффективности в исследованиях ХИУПК 3 фазы. В связи с этим, ожидаемое количество включенных пациентов должно быть не менее 500 человек. Такое большое количество пациентов в исследованиях 3 фазы объясняется тем, что биологическое лечение ХИУПК представляет собой процедуру по сохранению конечности. Таким образом, результаты исследования не оказывают значительного влияния на уровень смертности, хотя этот показатель является компонентом первичной конечной точки. Следовательно, необходимо включать большее количество пациентов в клиническое исследование, чтобы выявить потенциальную эффективность в отношении ампутации через 1 год.

Отбор пациентов. Многие исследования набирают пациентов, которым противопоказана реваскуляризация. К сожалению, до сих пор отсутствует единое определение ХИУПК без возможности проведения реваскуляризации. В исследования, на которые мы ссылаемся в этом документе, включали пациентов, которые плохо подходили на роль кандидатов на хирургическую или эндоваскулярную реваскуляризацию. Это было связано с техническими факторами (отсутствие подходящего венозного кондуита; анатомические особенности, например отсутствие проходимой артерии в икре, переходящей на стопу) или факторы, связанные с пациентом (операционный риск, но ампутация не требовалась в течение 4 недель). В нескольких исследованиях диагностическую визуализацию осуществлял независимый сосудистый специалист.

Благодаря развитию методов эндоваскулярного лечения многие пациенты, которым раньше была противопоказана реваскуляризация, получили возможность эндоваскулярного лечения. Несмотря на это, пока у нас недостаточно данных, под-

тверждающих эффективность новых методов. Методы оценки состояния стволовых или клеток-предшественников могут оказаться полезным диагностическим инструментом для выявления пациентов, кому может пойти на пользу ангиогенная терапия⁵³⁶.

ВЫВОДЫ

Данные ранних исследований безопасности и эффективности генной и клеточной терапии для пациентов с ХИУПК оказались многообещающими. Однако несмотря на положительные результаты, исследования 3 фазы не смогли продемонстрировать эффективность этих видов лечения. Тем не менее, дизайн исследований улучшился, и сейчас нам известно о нескольких исследованиях 3 фазы, которые активно набирают пациентов или находятся на первых стадиях разработки. Эти исследования включают самые передовые технологии и если они окажутся эффективными, то это принципиально изменит подход к лечению ХИУПК в будущем. Пока доказательств недостаточно и эти виды лечения необходимо рассматривать только с исследовательской целью.

8.1	Ограничить применение терапевтического ангиогенеза пациентам с ХИУПК, если они включены в зарегистрированное клиническое исследование.	1 (сильная)	В (умеренный)	Abu Dabrh ⁴ , 2015 Peeters ¹¹³ , 2015
Исследовательские приоритеты				
8.1	Определить суррогатные маркеры (биомаркеры, визуализация), которые помогут понять возможные механизмы действия генной и клеточной терапии.			
8.2	Определить, можно ли применять генную или клеточную терапию в качестве вспомогательного лечения наряду с реваскуляризацией для улучшения клинического исхода у пациентов с ХИУПК.			

9. РОЛЬ МАЛОЙ И БОЛЬШОЙ АМПУТАЦИИ

ХИУПК ассоциирована с сокращенной продолжительностью жизни, значительным ограничением передвижения и высокой вероятностью потери конечности. Сохранение способности передвигаться — это важнейший аспект в лечении ХИУПК, а сосудистая реконструкция является основным методом сохранения конечности у этой группы пациентов. При правильном выполнении, открытая операция или эндоваскулярное вмешательство доказали свою эффективность в сохранении функции конечности. При успешном оперативном

вмешательстве отмечается низкий уровень смертности и заболеваемости после проведения процедуры; сохранение и восстановление самостоятельного передвижения пациента; улучшенное качество жизни и снижение расходов в системе здравоохранения. В большинстве случаев требуется только одна процедура для достижения желаемой клинической цели, но некоторым пациентам необходимо проведение хирургических обработок в объеме удаления некротических или пораженных тканей или малых ампутаций, чтобы полностью восста-

новить функциональность конечности. Это особенно касается диабетиков, которые в 25% случаев сталкиваются с пожизненным риском развития язвы стопы и в 50% случаев происходит инфицирование раны¹⁵⁴. Лечение таких пациентов требует как восстановления пульсации на артериях стопы и хирургической обработки раны, так и малой ампутации⁵³⁷.

Малые ампутации. Малые ампутации стопы включают ампутацию пальца или луча стопы (палец + головка плюсневой кости), трансметатарзальную ампутацию переднего отдела стопы, ампутацию по Лисфранку и по Шопару среднего отдела стопы. Все эти процедуры помогают сохранить функцию стопы у отдельных пациентов. Хотя у диабетиков отмечается достаточно высокий риск повторной ампутации на более высоком уровне, малые ампутации, в том числе ампутация одного пальца и луча стопы, могут сохранить функцию стопы у большинства пациентов⁵³⁸⁻⁵⁴⁰. В некоторых случаях процедурой первого выбора должна быть трансметатарзальная ампутация. Однако при некрозе дистальной фаланги достаточно ампутации пальца на уровне основания основной фаланги. При гангрене всего пальца стопы необходима его экзартикуляция с резекцией головки соответствующей плюсневой кости. В этом случае важно убедиться в наличии адекватного дистального кровотока и обеспечить соответствующую разгрузку переднего отдела стопы. Все это главные принципы сохранения функции стопы^{114, 541}.

Однако, бывают ситуации, когда агрессивные попытки сохранения конечности не приведут к успеху, а, наоборот, окажут слишком большой физиологический стресс на пациента или не будут иметь никакой пользы из-за невозможности сохранения нижней конечности. Для таких пациентов целесообразной будет большая ампутация. Если первичная ампутация тщательно спланирована, то это повышает вероятность сохранения возможности самостоятельного передвижения для большинства пациентов, и такую процедуру не следует рассматривать, как провал сосуди-

стой хирургии. Скорее, большая ампутация — это еще один путь к достижению цели по сохранению для пациента возможности ходить или разрешению ишемической боли, избавлению от хронических ран и инфекции.

Первичная ампутация. Первичная ампутация у пациентов с ХИУПК определяется, как ампутация нижней конечности без предварительной открытой хирургической или эндоваскулярной попытки сохранения конечности. Выделяют четыре основных цели первичной ампутации при ХИУПК: (1) облегчение ишемической боли; (2) удаление пораженной, некротической или инфицированной ткани на нижней конечности; (3) достижение заживления первичным натяжением; и (4) сохранение возможности независимого передвижения пациента. Также выделяют пять основных показаний к проведению первичной ампутации.

1. Нереконструируемое поражение артерий, подтвержденное ангиограммами, на которых не визуализируются проходимые сосуды, необходимые для успешного вмешательства. При наличии дистальной ишемии, в частности, ассоциированной с ишемическими трофическими расстройствами, гангреной или инфекцией, отсутствием возможности улучшить прямой кровоток, часто возникает необходимость в проведении большой ампутации, даже при наличии проходимого сосудистого шунта. Шунтирование артерий без наличия коллатерального оттока практически не обеспечивает дополнительный приток крови к стопе⁵⁴². Пациентам, у которых отсутствуют целевые артерии, подходящие для успешной реваскуляризации, рекомендуется проведение первичной большой ампутации.

2. Повреждение большей части стопы, на которую приходится нагрузка, что несовместимо с возможностью самостоятельного перемещения. Части стопы, на которые приходится нагрузка, включают пяточную кость, головки первой и пятой плюсневых костей и свод стопы. Пациентам с обширными и глубокими дефектами в пяточной области, в частности, при поражении пя-

точной кости, настоятельно рекомендуется первичная ампутация, так как функциональную стопу редко удается сохранить. После хирургической обработки гнойно-некротических очагов в пяточной области и проведения расширенной калканэктомии, редко удается добиться полного заживления раны, кроме того, пациенты жалуются на хроническую боль^{543, 544}.

3. Нефункциональная нижняя конечность, в результате пареза и неизлечимой сгибающей контрактуры. Маловероятно, что реваскуляризация принесет пользу таким пациентам, кроме того, даже несмотря на успешное вмешательство, качество жизни значительно не изменится.

4. Серьезные коморбидные состояния или ограничение продолжительности жизни, вызванное неизлечимой болезнью. Главная цель лечения таких пациентов — это облегчение ишемической боли, если она присутствует, и улучшение качества оставшейся жизни. В случае с этой группой пациентов следует избегать дистальной реваскуляризации, длительной госпитализации и восстановления. Оценка общего состояния здоровья пациента помогает определить тактику лечения: первичная большая ампутация или дистальная реваскуляризация^{545, 546}.

5. Для восстановления жизнеспособности нижней конечности необходимо проведение множества хирургических процедур. Методы и технологии в области сосудистой хирургии значительно улучшились, что позволило сосудистым хирургам выйти за рамки реваскуляризации и обратиться к более сложным методам реконструкции сосудов и мягких тканей. Новые методы, как правило, требуют проведения нескольких хирургических процедур для усиления дистального кровотока, с последующим удалением некротических тканей и реконструкцией поврежденных областей стопы. Курс лечения в этом случае более продолжительный и требует проведения нескольких операций. К тому же, пациент теряет активность на более длительное время и тяжелее восстанавливается. Если таким пациентам требуется выполнение нескольких проце-

дур и при этом отмечается высокий риск заболеваемости, то настоятельно рекомендуется проводить первичную ампутацию, чтобы обеспечить пациенту более раннюю активизацию. Очень важно составить полный и понятный план лечения, подробно обговорить его с пациентом и принять совместное решение.

Если пациенту рекомендована первичная ампутация, то необходимо также рассмотреть возможность реваскуляризации для улучшения кровотока и возможного снижения уровня ампутации^{118, 119}. Например, при окклюзии инфраингвинальных артерий, в том числе, общего и проксимального фрагмента ГАБ, можно успешно провести восстановление кровотока в ГАБ для снижения ампутации с уровня бедра до уровня колена. В таких случаях, даже несмотря на дополнительный риск, проксимальная реваскуляризация может принести ощутимое преимущество пациенту.

Вторичная ампутация. Если одна или несколько попыток реваскуляризации оказались безуспешными и вероятность удачной повторной процедуры ограничена, можно рассмотреть возможность большой ампутации с целью реабилитации пациента и возвращения ему возможности независимого перемещения.

Уровень ампутации. Очень важно выбрать такой уровень ампутации, который, в первую очередь, будет направлен на излечение пациента. Более того, от правильного выбора уровня ампутации зависит успех дальнейшей реабилитации и функциональная мобильность пациента. Таким образом, необходимо тщательно изучить все факторы, прежде чем выбирать изначальный уровень ампутации. Оценка перфузии ткани до операции позволит снизить уровень ампутации. Однако, будет справедливо отметить, что безошибочного метода определения уровня ампутации не существует⁵⁴⁷. Хотя оценка перфузии ткани, действительно, может помочь, все же выбор уровня ампутации остается преимущественно клиническим решением. На практике применялись разные методы оценки перфузии ткани,

в том числе доплеровская флоуметрия, термография, измерение давления кожной перфузии, флуорометрическое определение количества флуоресцеина, TcPO₂ и флюоресцентная ангиография с использованием красителя индоцианин зеленый. Наиболее широко изучался метод определения уровней TcPO₂ и было показано, что количество осложнений со стороны раны увеличивается, когда уровень TcPO₂ падает ниже 40 мм рт. ст.⁵⁴⁷. На сегодняшний день нет единого метода оценки перфузии ткани, который мог бы точно определить потенциал заживления раны или неудачный исход ампутации.

Темпы заживления после ампутаций и повторных ампутаций. Достигнуть первичного излечения при ишемии нижней конечности — непростая задача, при этом очень сложно прогнозировать потенциальную неудачу на раннем этапе (Таблица 9.1). Повторные хирургические обработки раны, как и повторные ампутации, требуются 4%-40% пациентов, в зависимости от уровня поражения⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰. Также сообщается не менее чем о 20% случаев повторных госпитализаций даже после малых ампутаций (пальца и дистального отдела стопы), при этом большая часть повторных ампутаций проводится в течение 1 месяца⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰. Долгосрочное заживление после трансметатарзальной ампутации отмечается примерно в 53% случаев⁵⁵¹. Такую ампутацию нельзя предлагать пациентам с плохим реабилитационным потенциалом.

Роль частичной ампутации стопы или среднего отдела стопы (например, ампутация по Лисфранку или Шопару) до сих пор вызывает споры. Специалисты в области протезирования не рекомендуют прибегать к этим процедурам, так как они приводят к более длительному заживлению, чаще требуют повторных операций и вызывают развитие деформаций и язв, а пациенты с трудом добиваются полной реабилитации. С другой стороны, при частичной ампутации сохраняется задний отдел стопы, на который приходится вес тела, что позволяет пациенту передвигаться на короткие расстояния без протеза⁵⁵².

Ампутация голени (ампутация ниже колена) и ампутация бедра (ампутация выше колена) выполняются одинаково часто у пациентов с ХИУПК. В отчетах говорится о первичном излечении после ампутации ниже колена в 60% случаев, и о необходимости реампутации на уровне бедра в 15% случаев^{121, 548}. У ампутации бедра отмечается более высокая вероятность успешного первичного излечения, поэтому ее рекомендуется проводить пациентам, которые с меньшей вероятностью будут передвигаться с протезом.

Данные последних исследований от Американской коллегии хирургов и Национальной программы улучшения качества операций показывают, что ранняя неэффективность после ампутации на уровне голени наступает в 12.6% случаев по сравнению с 8.1% случаев после ампутации на уровне бедра⁵⁵³. Аналогичная тенденция прослеживается в данных от Национального сосудистого регистра Великобритании, в котором указано, что в одном из восьми случаев после ампутаций на уровне бедра в одном из шести случаев после ампутаций на уровне голени излечение не наступает в течение 30 суток⁵⁵⁴.

Ампутация с вычленением коленного сустава. Биомеханические преимущества ампутации с вычленением коленного сустава (АВКС) по сравнению с ампутацией на уровне бедра неоспоримы, но, тем не менее, такая ампутация проводится довольно редко. При правильно проведенной АВКС излечение сопоставимо с ампутацией на уровне бедра, а пациенты, прикованные к постели или передвигающиеся в инвалидном кресле, получают большую мобильность и возможность передвижения, лучше сохраняют равновесие, реже сталкиваются с развитием контрактур. Для пациентов с хорошим реабилитационным потенциалом, современные технологии протезирования обеспечивают отличную функциональную мобильность, поэтому АВКС является наиболее оптимальной тактикой лечения, если вероятность излечения после ампутации на уровне голени очень низкая. Преимущество АВКС с эстетической точки зрения заключается в том, что колено с протезом будет

ненамного удалено от здорового колена в сидячем положении.

Смертность. Согласно систематическим обзорам, выживаемость после большой ампутации нижней конечности низкая. Послеоперационная смертность в течение 30 суток варьирует от 4% до 22%⁵⁵⁵. Даже после малой ампутации, уровни смертности в течение 1 года и 5 лет среди пациентов с ишемией нижних конечностей составляют 16% и 25%, соответственно⁵⁵⁶. Уровень смертности после малой ампутации выше у диабетиков: смертность в течение 5 лет среди пациентов с диабетом 2 типа составляет >50%⁵⁵⁷. Пятилетняя смертность после большой ампутации варьирует от 30% до 70%, при этом показатели значительно хуже после высокой ампутации, чем после низкой^{558, 559}. Смертность еще выше после двусторонней ампутации нижних конечностей, уровень выживаемости в течение 5 лет <40%⁵⁶⁰. Такие показатели смертности говорят о высоком уровне коморбидных состояний и тяжелом состоянии пациентов этой группы.

Среди пациентов с диабетом, которым была проведена большая ампутация, выживаемость хуже, чем у пациентов со злокачественными заболеваниями. Сообщалось об уровнях выживаемости в 78% случаев в течение 1 года, 61% – в течение 3 лет, 44% – в течение 5 лет и 19% – в течение 10 лет⁵⁶¹.

В 2010 году, в ответ на необходимость принять меры для снижения периоперационной смертности, Сосудистое общество Великобритании и Ирландии внедрило концепцию улучшения качества для снижения смертности от ампутации до <5% к 2015 году. Позже эту концепцию пересмотрели и была принята показатель снижения смертности <10% к 2016 году⁵⁶². Согласно последним данным от Национального сосудистого регистра Великобритании, уровень смертности после высокой ампутации составляет 11.6% и 6.1% после низкой ампутации⁵⁵⁰. Эти данные совпадают с данными Американской коллегии хирургов, согласно которых смертность составляет 12.7% и 6.5%, соответственно. Общая

смертность на фоне изучения 6389 пациентов составила 9.1%⁵⁶³.

Исход для контралатеральной конечности после ампутации. В опубликованных отчетах риск для контралатеральной конечности оценивается от 2.2% до 44%, при этом риск ниже после малой ампутации¹²⁴. Для большинства пациентов ампутация контралатеральной конечности проводится по причине прогрессирования заболевания, хотя лечение пациентов с односторонней ампутацией тоже может быть субоптимальным; одной трети пациентов не назначают статины и антитромбоцитарные препараты¹²³. Очень важно осуществлять последующее наблюдение пациентов не менее 1 года после ампутации, уделяя особое внимание состоянию контралатеральной конечности¹²⁴.

Реабилитация после протезирования, мобильность и качество жизни. Если ампутация неизбежна, то для принятия решения об оптимальном уровне ампутации необходимо привлечь протезиста. Это поможет выбрать тактику лечения, которая обеспечит максимально эффективное излечение, высокую вероятность выживаемости и функциональную мобильность. Благодаря новым современным разработкам, сегодня протезы разрабатываются для любого типа культы. Однако очень важно, чтобы культя функционировала, как динамический сенсорно-двигательный концевой орган, а не просто инертный заменитель отсутствующего сегмента.

Процедуры по стабилизации мышц могут помочь создать культю с сохраненными проприоцептивными импульсами. Для этого можно использовать разные приемы, в том числе миопластику, миодез и остеомиопластику. Со временем, культя изменяется, поэтому требования к протезу будут меняться. Пациенту потребуется регулярная коррекция протеза, а иногда и его полная замена. Плохо подобранный протез может также лишить пациента подвижности, как и его отсутствие.

На качество жизни после ампутации сильно влияет боль, социальная изоляция, депрессия и образ жизни, который пациент вел до

ампутации. Мобильность человека напрямую влияет на качество жизни. Это ключевой определяющий фактор социальной реинтеграции пациента после ампутации, который способствует снижению ранней смертности.

Расход энергии при передвижении, в зависимости от уровня ампутации. Расход энергии при передвижении повышается на 10%–40% после низкой ампутации и на 50%–70% после высокой⁵⁶⁴. Реабилитационный потенциал выше у пациентов после низкой, чем после высокой ампутации. Таким образом, нужно стараться предпринимать все меры для выполнения ампутации ниже коленного сустава пациентам, у которых сохраняется потенциал полноценного передвижения. В исследованиях с включением более 100 пациентов способность к передвижению в течение 6-12 месяцев варьировала от 16% до 74%⁵⁵¹. Через 2 года только 40% пациентов после ампутации ниже колена смогли вернуть полную подвижность¹²¹.

Сохранение и поддержание подвижности пациента — это один из важнейших факторов обеспечения его независимости. На данный момент мы обладаем достаточным количеством доказательств, подтверждающих, что своевременный подбор правильного протеза после операции обеспечивает раннюю мобильность⁵⁶⁵. Однако, для достижения и поддержания ежедневной функциональной подвижности необходима совместная работа физиотерапевтов, реабилитологов, эрготерапевтов, протезистов,

социальных работников, психологов и хирургов. Несмотря на успешную реабилитацию после установки протеза, со временем протез теряет свои качества и пациенты вынуждены передвигаться только в пределах помещения, где они проживают⁵⁶⁶.

Проведение ампутации. Согласно действующей международной практике^{562, 566}, следующие рекомендации помогут снизить уровень смертности и улучшить исходы ампутаций:

1. Любую несрочную ампутацию следует обсуждать со специалистами из разных медицинских областей после полной функциональной и сосудистой оценки пациента.
2. Пациентам необходимо аргументировать, для чего необходима ампутация и рассказать об уходе после ампутации.
3. Пациенты должны иметь возможность услышать мнение стороннего специалиста (например, сосудистого специалиста из другого медицинского учреждения).
4. Необходимо обеспечить дооперационную оценку реабилитологом и эрготерапевтом.
5. Процедура должна проводиться планово (в течение 48 часов после принятия решения).
6. Ампутация должна проводиться врачом высшей категории или в его присутствии.
7. Врач, проводивший операцию, должен убедиться, что пациенту оказывается надлежащий уход после ампутации.

9.1	Рассмотреть возможность трансметатарзальной ампутации переднего отдела стопы пациентам с ХИУПК, которым потребовалась бы экзартикуляция двух пальцев с резекцией головок смежных плюсневых костей для удаления гангрены дистального отдела стопы, особенно в случаях, когда затронут I палец стопы.	2 (слабая)	C (низкий)	Elsherif ¹¹⁴ , 2018
9.2	После совместного принятия решения пациентом и специалистами, предложить первичную ампутацию пациентам с ХИУПК, у которых уже наблюдается дисфункциональная конечность или в случае, когда спасти конечность не представляется возможным, наблюдается плохой функциональный статус (например, пациент прикован к постели) или ожидается небольшая продолжительность жизни.	1 (сильная)	C (низкий)	Aziz ¹¹⁵ , 2015 Siracuse ¹¹⁶ , 2015
9.3	После совместного принятия решения пациентом и специалистами, предложить вторичную ампутацию пациентам с ХИУПК, которым была проведена неудачная или неэффективная реконструкция и проведение реваскуляризации больше невозможно, которые испытывают боль, ограничивающую их дееспособность, имеют незаживающие раны или неконтролируемое септическое состояние из-за пораженной конечности.	2 (слабая)	C (низкий)	Reed ¹¹⁷ , 2008

9.4	После совместного принятия решения пациентом и специалистами, предложить вторичную ампутацию пациентам с ХИУПК, которым была проведена неудачная или неэффективная реконструкция и проведение реваскуляризации больше невозможно, которые испытывают боль, ограничивающую их дееспособность, имеют незаживающие раны или признаки генерализации инфекции из-за пораженной конечности.	2 (слабая)	С (низкий)	Rollins ¹¹⁸ , 1985 Miksic ¹¹⁹ , 1986
9.5	Рассмотреть возможность ампутации пациентам, которые не могут передвигаться по иным причинам, кроме ХИУПК (прикованные к постели пациенты со сгибательной контрактурой, гемиплегией, раком), а также при маловероятной успешной реабилитации и дальнейшей способности передвигаться.	2 (слабая)	С (низкий)	Ayoub ¹²⁰ , 1993 Taylor ¹²¹ , 2008
9.6	Привлечь междисциплинарную команду специалистов в области реабилитации с момента принятия решения об ампутации и до полного успешного завершения периода реабилитации.	2 (слабая)	С (низкий)	Webster ¹²² , 2012
9.7	Продолжать ежегодно наблюдать пациентов с ХИУПК после ампутации для отслеживания прогрессирования заболевания в противоположной конечности и для поддержания оптимального лекарственного лечения, а также для управления факторами риска.	2 (слабая)	С (низкий)	Bradley ¹²³ , 2006 Glaser ¹²⁴ , 2013

Исследовательские приоритеты	
9.1	Определить наилучшие неинвазивные тесты для прогнозирования оптимального уровня ампутации с целью заживления первичным натяжением.
9.2	Определить наиболее целесообразную процедуру (ампутация на уровне коленного сустава или ампутация на уровне бедра) с учетом возможности заживления первичным натяжением, дальнейшей мобильности с протезом и качества жизни.
9.3	Проанализировать различия в заживлении культи голени при формировании ее асимметричным лоскутом, длинным задним лоскутом или одинаковыми передним и задним лоскутами.
9.4	Сравнить качество жизни пациента после резекции части стопы и после ампутации выше и ниже коленного сустава.
9.5	Определить оптимальный метод ранней подгонки протеза и реабилитации для достижения независимого передвижения пациента.

10. ПОСТПРОЦЕДУРНЫЙ УХОД И НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХИУПК ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НИЖЕ ПАХОВОЙ СВЯЗКИ

В этом разделе представлен обзор доказательств в отношении дополнительных лечебных мероприятий, наблюдения, повторного вмешательства и постпроцедурного ухода после инфраингвинальной реваскуляризации пациентов с ХИУПК.

Лечебные мероприятия

Всем пациентам, которым проводилась реваскуляризация при ХИУПК, необходимы дальнейшие лечебные мероприятия для замедления прогрессирования атеросклероза и уменьшения побочных эффектов, вызван-

ных факторами риска (см. Раздел 4). Кроме того, в ряде исследований изучалась роль специфической фармакотерапии в сохранении положительного эффекта реваскуляризации.

Эндоваскулярное вмешательство. Длительная антитромбоцитарная терапия остается краеугольным камнем в снижении атеротромботических событий, улучшении проходимости артерий и сохранении конечности после вмешательства на артериях^{35, 135}. Современные методы лечения включают моно- и двойную антитромбоцитарную

терапию. Аспирин является основным лекарственным препаратом благодаря своей эффективности и низкой стоимости. Клопидогрел также эффективен в качестве монотерапии^{35, 567}. Использование двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после вмешательства стало стандартом в лечении стабильной ИБС^{134, 568}. Клопидогрел является пролекарственным препаратом, то есть требует конверсии ферментами цитохрома P450, на чью активность может влиять генетический полиморфизм или лекарственное взаимодействие. По некоторым оценкам, от 4% до 30% пациентов, которые получают лечение клопидогрелом в стандартной дозировке, не достигают полного ответа на антитромбоцитарную терапию⁵⁶⁹. Стоит отметить, что у пациентов с ЗПА может отмечаться более высокий риск резистентности к действию клопидогрела, чем у пациентов после коронарного вмешательства¹³⁶.

Несмотря на отсутствие доказательств 1 уровня, ДАТ часто применяется в течение 1-6 месяцев после вмешательства на периферических артериях^{134, 136}. Исследование CAMPER было разработано для сравнения аспирина и ДАТ, однако исследование приостановили из-за недостаточного количества испытуемых^{137, 570}. В рамках двойного слепого РКИ MIRROR сравнили клинический исход 6 месячного лечения аспирином и плацебо и аспирином и клопидогрелом после вмешательств на бедренно-подколенных артериях. Из 80% пациентов, которые были распределены в группы в случайном порядке, у 42% наблюдалась ХИУПК¹³⁶. Сниженная реваскуляризация в месте поражения наблюдалась у пациентов в группе ДАТ, хотя значимой разницы в проходимости артерий не было. Проведенный метаанализ показал, что ДАТ может быть ассоциирована со сниженным риском большой ампутации после реваскуляризации и повышенным риском кровоизлияния по сравнению с монотерапией²⁹⁷. Анализ с поправкой на предрасположенность от Инициативы по улучшению качества лечения сосудистых заболеваний показал, что ДАТ улучшает уровень выживаемости после реваскуляризации при ХИУПК⁵⁷¹. Эффективность ДАТ зависит от ряда факторов, в том

числе, связанных с процедурой, анатомическими особенностями и личными характеристиками пациента. Среди пациентов, которые получили пользу от ДАТ были пациенты со сложными моделями заболеваний, ранее неуспешным вмешательством и пациенты с низким риском кровоизлияния (например, молодые пациенты). Необходимо проведение дальнейших качественных РКИ для лучшего определения рисков и пользы ДАТ после вмешательства на периферических артериях, а также для определения оптимальной дозировки и длительности лечения.

Цилостазол, ингибитор фосфодиэстеразы, обладает антитромбоцитарным и антипролиферативным действием. По результатам нескольких исследований можно предположить, что цилостазол снижает риск рестеноза после катетерных вмешательств. Iida и соавт.⁵⁷² провели открытое рандомизированное исследование ангиографического рестеноза после вмешательства на бедренно-подколенных артериях (ангиопластика с временным стентированием) с включением 200 пациентов, у 90% из которых была перемежающаяся хромота. Метаанализ исследований с включением 75% пациентов с хромотой показал, что существует связь между применением цилостазола и сниженным риском развития рестеноза в стенте после стентирования бедренно-подколенных артерий у пациентов высокого риска⁵⁷³. В другом открытом РКИ не было обнаружено положительных эффектов цилостазола на снижение риска рестеноза после вмешательства на бедренно-подколенных артериях при тяжелой степени ишемии нижних конечностей⁵⁷⁴. В настоящее время мы не можем дать четких рекомендаций в отношении применения цилостазола после эндоваскулярного вмешательства при ХИУПК.

Венозные и синтетические шунты. После аутовенозного шунтирования проходимость шунта должна увеличиться при условии изменения образа жизни пациента и выполнения лечебных мероприятий. Большинство исследований, изучающих проходимость шунта, включают пациен-

тов с ХИУПК и хромотой. Мета-анализ проспективных исследований^{130, 131}, а также многочисленные серии случаев показали, что существует взаимосвязь между отказом от курения и проходимостью венозного шунта. Использование статинов не оценивалось в рандомизированных исследованиях, хотя некоторые ретроспективные исследования подтверждают, что статины могут положительно влиять на проходимость венозного шунта^{125, 126}. По результатам когортного исследования применение статинов не было взаимосвязано с положительным исходом для состояния конечности, но общие показатели выживаемости улучшились¹²⁹.

Хотя антитромбоцитарные препараты используются довольно широко, мы не обладаем убедительными доказательствами, что они улучшают проходимость венозного шунта в нижних конечностях. В рамках голландского исследования 2690 пациентов были рандомизированы в группу пероральных антикоагулянтов (международное нормализованное отношение 3-4.5) или группу приема 80 мг аспирина в день после шунтирования нижней конечности. Результаты показали лучшую проходимость венозного шунта через 12 и 24 месяца в группе пероральных антикоагулянтов⁵⁷⁵. Однако в группе, где пациенты принимали антикоагулянты, в два раза увеличился риск кровотечения. В рамках многоцентрового исследования в США сравнили действие варфарина в сочетании с аспирином и только аспирина. Исследователи пришли к выводу, что в группе приема комбинированных препаратов не отмечалось улучшений в проходимости венозного шунта, а уровень кровоизлияния был выше⁵⁷⁶. В исследовании 56 пациентов с венозным кондуитом плохого качества сравнили действие аспирина и комбинации аспирина и варфарина и отметили улучшение проходимости у пациентов второй группы⁵⁷⁷. Наконец, по результатам систематического обзора не было выявлено положительного эффекта аспирина или дипиридамола по сравнению с плацебо на проходимость венозного шунта в течение 1 года^{127, 128}. У пациентов с венозным шунтом, принимавших

аспирин или аспирин плюс клопидогрел, наблюдалась одинаковая проходимость, но в группе ДАТ отмечался более высокий уровень умеренного и среднего кровоизлияния¹³². По результатам недавнего систематического обзора был сделан вывод, что антитромбоцитарная терапия оказывает положительный эффект на первичную проходимость периферических артериальных шунтов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения¹²⁸. Таким образом, доказательства, поддерживающие лечение антитромбоцитарными препаратами пациентов с ХИУПК после шунтирования, недостаточно убедительны. Монотерапию антитромбоцитарными препаратами, рекомендуемую как стандарт длительного лечения пациентов с ЗПА, необходимо продолжать у этой группы пациентов. Возможно рассмотреть лечение варфарином пациентов с венозными шунтами высокого риска (например, венозная вставка, плохой отток крови), если они не подвержены повышенному риску кровотечения.

Наоборот, существует достаточно много доказательств положительного действия антитромбоцитарной терапии у пациентов после шунтирования протезом. В двух Кокрейновских обзорах подтверждается преимущество применения аспирина и другого антитромбоцитарного средства в сохранении проходимости венозного шунта нижних конечностей^{127, 128}. Результаты других исследований показали аналогичные результаты¹³³. В частности, рандомизированное исследование CASPAR показало, что ДАТ клопидогрелом и аспирином значительно улучшила проходимость протеза, но не венозного шунта¹³², однако это сопровождалось повышенным риском умеренного и малого кровотечения. Результаты другого исследования показали, что использование таких антикоагулянтов, как антагонист витамина К, не улучшает проходимость протеза, но положительно влияет на проходимость венозного шунта^{575, 578}. Авторы одноцентрового исследования пришли к выводу, что терапевтическое применение антагониста витамина К сохраняет проходимость протеза на более длительное время⁵⁷⁹.

Наблюдение и повторное вмешательство

После эндоваскулярного вмешательства. Несмотря на высокий технический прогресс, сделанный в области эндоваскулярных вмешательств, неудачный исход на ранних этапах этих минимально инвазивных процедур не редкость^{100, 365, 580-583}. Это привело к высокому уровню повторных вмешательств и поставило под вопрос их клиническую эффективность.

На данный момент руководства допускают использование дуплексного ультразвукового сканирования (ДС) и профилактические вмешательства при асимптомном стенозе венозного шунта для сохранения проходимости на более длительное время^{138, 584-589}. Стратегии наблюдения за пациентом и методы повторного вмешательства после ангиопластики остаются на усмотрение специалиста. Выделяют несколько показателей неудачного исхода ангиопластики, в том числе клинические симптомы (хромота или ХИУПК), размер поражения, степень тяжести поражения (окклюзия или стеноз), кальциноз, месторасположение зоны поражения, сопутствующее поражение артерий аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегмента, использование стентов и остаточный стеноз или сокращение стента в момент проведения начальной процедуры. В результате не получается безошибочно спрогнозировать, какой именно метод вмешательства окажется неэффективным. Кроме того, недостаточно доказательств, поддерживающих повторное вмешательство при ХИУПК.

Наблюдение за пациентом включает посещение пациентом лечебного учреждения для дальнейшего клинического наблюдения (оценка симптомов, осмотр конечности, определение пульса), измерение ЛПИ и дуплексное сканирование (измерение ПСС и скорости наполнения). Другие визуализирующие модальности, такие как ЧСА, КТ-ангиография и МР-ангиография, нецелесообразно применять для наблюдения за пациентом из-за высокой стоимости этих процедур и ограниченного доступа. Кроме

того, проведение таких процедур несет с собой потенциальный риск для пациента из-за ионизирующего излучения и использования контрастного вещества.

Иногда недостаточно клинического наблюдения за пациентом для выявления рестеноза, так как пациенты могут оставаться асимптомными до развития окклюзии целевой артерии. Аналогично, измерение только ЛПИ не несет никакой пользы, учитывая всю сложность определения уровня рестеноза, ограничения у диабетиков из-за кальцинированных артерий и уменьшение значения ЛПИ (>0.15) в зависимости от степени тяжести поражения^{590, 591}. Дополнительно используя ДС, специалист получает анатомическую информацию, благодаря прямой визуализации сосудов; а также физиологическую информацию, основанную на измерениях спектральной формы сигнала, давления и скорости. Измерение ПСС имеет положительную прогностическую ценность для определения среднего и тяжелого рестеноза, если сопоставить полученные данные с данными ангиографии^{592, 593}.

Используя ДС в рамках постпроцедурной программы наблюдений, необходимо сопоставлять пользу и вред этого метода визуализации. Иногда выполнение ДС бывает излишним, так как подозреваемый асимптомный рестеноз может оказаться доброкачественным результатом естественного течения болезни. Необходимо также учитывать расходы на ведение такой программы наблюдения. Один из вариантов стратегии заключается в проведении ДС с регулярными интервалами (3-6 месяцев) и проведении повторных вмешательств при тяжелом асимптомном повторном поражении ($>70\%$), чтобы не допустить прогрессирования заболевания в полную окклюзию. Эффективность такого подхода подтверждается данными о том, что рестенозические поражения являются маркерами последующего неблагоприятного исхода^{142, 594, 595}.

Результаты нескольких исследований показали, что повторное вмешательство при окклюзионных поражениях увеличивает риск дистальной эмболии и последующей повторной окклюзии по сравнению с

вмешательством при рестеноотическом, но проходимом сосуде^{596, 597}. ДС не всегда визуализирует все эти поражения. Например, не всем повторным окклюзиям в месте проведения ангиопластики предшествует рестеноотическое поражение^{141, 598, 599}. На сегодняшний день недостаточно данных, демонстрирующих клиническую пользу ДС в рамках программы последующего наблюдения за пациентами с ХИУПК после эндоваскулярного вмешательства. Несмотря на это, есть определенные подгруппы пациентов, которым больше, чем остальным пойдет на пользу такой метод наблюдения и раннее повторное вмешательство. Среди таких пациентов могут быть те, кому уже многократно была проведена неэффективная ангиопластика; пациенты, кому ранее было проведено шунтирование или у кого отсутствуют подходящие кондуиты; пациенты с тяжелой стадией ишемии (например, стадия 3 по классификации Wifl), неразрешенной потерей ткани или новыми поражениями артерий аорто-подвздошного сегмента; а также пациенты с плохим оттоком крови или окклюзией целевой артерии.

Наблюдение после венозного шунтирования и шунтирования синтетическим протезом. Венозные шунты обычно оказываются неэффективными, когда стеноотическое поражение развивается в венозном кондуите или в месте анастомоза между кондуитом и артериями аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегмента. Стеноотические поражения также могут развиваться в бедренно-подколенных артериях, удаленных от места дистального анастомоза. Примерно в одной трети случаев после установки венозного шунта развиваются поражения, угрожающие потерей проходимости, и такие поражения обычно появляются в течение 2 лет после установки шунта. В случае с венозными шунтами никогда нельзя быть уверенными в отсутствии риска развития внутривенного рестеноза или стеноза зоны анастомоза. Риск развития стеноза венозного шунта выше при использовании кондуитов малого размера, не являющихся поверхностной веной нижней конечности, или имеющих венозную вставку, а также шунтов с дистальным анастомозом

(артерии стопы или в артерии голени). Наблюдение за аутовенозным шунтом нижней конечности основано на естественном течении заболевания. Предполагается, что гемодинамически ненарушенная реконструкция является оптимальной для заживления раны и жизнеспособности конечности. Повторная реконструкция тромбированного венозного шунта нижней конечности технически более сложная, чем реконструкция пораженного, но проходимого шунта.

Программа наблюдения за состоянием венозного шунта может осуществляться только на базе клинической или клинической и сосудистой лабораторий. Рабочая группа TASC II рекомендует наблюдать пациентов с венозными шунтами нижних конечностей не менее 2 лет. Программа наблюдений должна включать анализ промежуточного анамнеза для выявления новых симптомов, определение пульса и измерение ЛПИ, если возможно, в состоянии покоя и при нагрузке¹⁵⁶. Большинство программ наблюдения, базирующихся в сосудистых лабораториях, прибегают к ДС для выявления стеноотических поражений в шунте или месте анастомоза. Хотя мы обладаем большим количеством информации об использовании ДС для оценки состояния венозного шунта в нижней конечности при ХИУПК, данных проспективных исследований недостаточно.

В рамках проспективного исследования VGST, проводимого в Великобритании, 594 пациента с проходимым венозным шунтом через 30 дней после его установки рандомизировали в группу клинического наблюдения или в комбинированную группу клинического наблюдения и ДС. Большая часть операций у пациентов с ХИУПК (две трети) проводилась на бедренно-подколенных артериях. Шунтирование проводилось ipsilateralной реверсированной подкожной веной в >90% случаев. Следовательно, техническая сложность операций в рамках VGST не обязательно отражает сложность открытой реконструкции при ХИУПК в современных условиях. Через 18 месяцев исследователи не выявили различий в первичной, первичной асистируемой или вторичной проходимости у пациентов двух

групп⁵⁸⁹. Небольшое исследование проводимое в Швеции включало 156 пациентов с реконструкцией артерий нижних конечностей. Пациентов наблюдали с использованием ДС (n 1/4 79) или проводили рутинное клиническое исследование (n 1/4 77). 40 политетрафторэтиленовых шунтов равномерно распределили по двум группам. Только два шунтирования в обеих группах проводились для лечения хромоты и две трети проводились в подколенном сегменте. В группе интенсивного наблюдения с использованием ДС отмечалась улучшенная первичная ассилированная и вторичная проходимость⁵⁸⁵.

Преимущество программы наблюдения за венозным шунтом с использованием ДС отмечается в крупных исследованиях серии случаев на базе одного лечебного учреждения, а также в одном крупном проспективном исследовании на базе нескольких лечебных учреждений^{79, 138, 140, 600, 601}. Результаты этих и других исследований показали большие различия между первичной проходимостью и первичной ассилированной проходимостью венозного шунта в рамках программы наблюдения с использованием ДС¹³⁹.

Исследования также показали, что избирательно проверенные шунты характеризуются длительной проходимостью, сравнимой даже с шунтами, которые никогда не проверялись. Сохранение венозного шунта пораженного тромбозом ассоциировано со сниженной вторичной проходимостью. Улучшенное качество жизни пациентов с ХИУПК ассоциировано с сохранением проходимости венозных шунтов²³³. Несмотря на полученные наблюдения, следует признать, что клиническая польза ДС для проверки состояния венозного шунта при ХИУПК пока неясна. В систематическом обзоре были показаны доказательства низкого качества в отношении ДС для проверки состояния инфраингвинальных венозных шунтов⁶⁰².

Принцип, лежащий в основе клинического наблюдения за состоянием венозных шунтов, заключается в том, что повторное

появление симптомов, изменение статуса пульса или снижение значений ЛПИ >0.15 указывает на то, что шунт подвержен риску негативных изменений и его необходимо проверить. Также можно предположить, что венозные шунты со стенозом $>70\%$, определенным при помощи ДС, необходимо проверять, так как подобные поражения обычно не улучшаются^{138, 600}. Такие поражения выявляются на основании значений ПСС >300 см/сек, коэффициента ПСС (определяемого, как ПСС в месте поражения поделенная на ПСС в проксимальном сегменте) >3.5 или ПСС в средней части шунта <45 см/сек. Лечение стеноза венозного шунта методами открытой хирургии (ангиопластика с наложением заплаты или интерпозиция веной) характеризуется отличной длительной проходимостью и сохранением конечности¹³⁹. Отмечается технический успех и кратковременная проходимость при лечении с использованием катетера, но долгосрочных данных эффективности этих методов недостаточно. В целом, большие по размеру поражения или поражения, выявленные в течение 3 месяцев с момента шунтирования, лучше всего лечить хирургическими методами. Поражения небольшого размера и поражения, выявленные спустя 3 месяца после шунтирования, можно лечить хирургическим путем или методами с использованием катетерных методов - преимущественно это баллонная ангиопластика и, возможно, использование баллонных катетеров с лекарственным покрытием^{603, 604}. При любой выбранной тактике лечения повторный стеноз венозного шунта или места анастомоза не исключен. Таким образом, наблюдение после повторного вмешательства показано для выявления повторных и новых очагов стеноза. После лечения венозного стеноза, состояние шунта необходимо проверять через определенные промежутки, аналогично впервые установленным шунтам¹³⁹. Лечение повторных поражений в ранее проверенных венозных шунтах также может обеспечить длительную проходимость и сохранение конечности¹³⁹.

Длительная проходимость инфраингвинального синтетического шунта хуже, чем

у венозного шунта. Доказательства эффективности программы наблюдения за состоянием синтетического шунта неубедительны. В одном из исследований включили 69 пациентов с инфраингвинальными протетическими шунтами. Состояние шунтов оценивали при помощи ультразвукового исследования через 4 недели и каждые 3 месяца после операции (общий период последующего наблюдения составил 3 года)⁶⁰⁵. Ультразвуковое исследование не принесло практически никакой пользы: 12 из 14 шунтов с негативными изменениями были определены неверно. Ретроспективный анализ 118 протетических шунтов, установленных выше колена, показал, что большинство окклюзий возникло без ранее выявленных поражений⁶⁰⁶. У четверти всех пациентов развился стеноз, вызванный установкой шунта и выявленный при помощи ультразвукового обследования. Успешное вмешательство при стенотических поражениях привело к более низкому уровню развития окклюзий через 2 года (21% по сравнению с 41% во всей серии случаев). Таким образом, по мнению авторов исследования, проведение ультразвукового обследования было полностью оправдано. В другом исследовании оценили 89 шунтов у 66 пациентов (в бедренно-подколенном и бедренно-большеберцовом сегменте). ДС помогло спрогнозировать проходимость синтетических шунтов большеберцовых артерий, но оказалось неэффективным для подколенных шунтов⁶⁰⁷. Специфические критерии ДС включали ПСС >300 см/сек в месте анастомоза шунта, коэффициент ПСС >3,0, неизменная ПСС <45 см/сек и монофазный кровоток, проходящий через шунт.

В одном исследовании предприняли попытку описать принципы неуспешного исхода операции и ассоциированной с ним потери конечности после установки политетрафторэтиленовых шунтов в инфраингвинальные артерии, а также положительное действие варфарина на проходимость шунта⁵⁷⁹. В исследование включили 121 пациента (86% с ХИУПК) с 131 инфраингвинальными шунтами (выше и ниже колена). Из них у 77% с шунтами ниже колена были анатомические дополнения (веноз-

ная манжетка или патч). Через 1, 4 и 7 месяцев, а также дважды в год проводилось постоперационное ДС. Результаты мультивариантного анализа показали, что низкий кровоток в шунте (скорость в средней части шунта <45 сек) был чаще всего ассоциирован с отторжением шунта, чем со стенозом, выявленным при помощи ДС. Терапевтическая антикоагуляция варфарином повышала проходимость у пациентов с низким кровотоком шунта, но оказалась неэффективной для пациентов с высоким кровотоком шунта⁵⁷⁹.

В консенсусном документе Молера (Mohler)⁶⁰⁵ и соавторов подчеркивается необходимость проведения реконструкции синтетического протеза исходно после наложения и с интервалом в 6 месяцев, аналогично реконструкции артерий. Авторы документа разработали критерии для ДС: ПСС >300 см/сек в аорто-подвздошной артерии и скорость в средней части шунта <60 см/сек, что указывает на отторжение шунта⁶⁰⁹. Когда проводилось вмешательство с использованием ДС, то проходимость в течение 5 лет (ассистированная проходимость) составила 88%. По всей видимости, проходимость улучшилась по сравнению с данными большинства отчетов в литературе в отношении проходимости без последующего наблюдения пациента. Оценка состояния синтетических шунтов при помощи ДС не всегда надежно выявляет поражения, подлежащие лечению. Последующее наблюдение пациента может служить в качестве прогностического фактора тромбоза, о наличии которого можно судить по значению скорости в средней части шунта ниже 45 см/сек. Варфарин может положительно влиять на синтетические шунты с низкой скоростью, улучшая их проходимость. Применение варфарина рекомендовано, если средняя скорость шунта ниже 60 см/сек, это поможет снизить риск тромбоза⁵⁷⁹. В целом, что касается наблюдения пациентов с протетическими шунтами и повторного вмешательства, то никаких конкретных рекомендаций пока дать нельзя. Вся представленная информация может служить только для ознакомления.

10.1	Продолжать оптимальное лекарственное лечение ЗПА, в том числе, длительный прием антитромбоцитарных препаратов и статинов для всех пациентов, которым была проведена реваскуляризация нижней конечности.	1 (сильная)	A (высокий)	Abbruzzese ¹²⁵ , 2004 Henke ¹²⁶ , 2004 Brown ¹²⁷ , 2008 Bednis ¹²⁸ , 2015 Suckow ¹²⁹ , 2015
10.2	Настоятельно рекомендовать отказ от курения всем пациентам с ХИУПК, которым была проведена реваскуляризация нижней конечности.	1 (сильная)	A (высокий)	Hobbs ¹³⁰ , 2003 Willigendael ¹³¹ , 2005
10.3	Рассмотреть возможность проведения двойной антитромботической терапии (аспирин плюс клопидогрел) пациентам с ХИУПК, которым было проведено инфраингвинальное шунтирование синтетическим протезом, в течение 6-24 месяцев для сохранения проходимости протеза.	2 (слабая)	B (умеренный)	Brown ¹²⁷ , 2008 Belch ¹³² , 2010 Gassman ¹³³ , 2014 Bedenis ¹²⁸ , 2015
10.4	Рассмотреть возможность проведения двойной антитромботической терапии не менее 1 месяца (аспирин плюс клопидогрел) пациентам с ХИУПК, после эндоваскулярного вмешательства на артериях ниже паховой связки.	2 (слабая)	C (низкий)	Cassar ¹³⁴ , 2005 Bhatt ¹³⁵ , 2006 Tepe ¹³⁶ , 2012 Strobl ¹³⁷ , 2013
10.5	Рассмотреть возможность проведения двойной антитромботической терапии в течение от 1 до 6 месяцев пациентам после эндоваскулярного вмешательства, если риск кровотечения невысокий.	2 (слабая)	C (низкий)	Cassar ¹³⁴ , 2005 Tepe ¹³⁶ , 2012 Strobl ¹³⁷ , 2013
10.6	Регулярно наблюдать пациентов с ХИУПК после шунтирования нижней конечности в течение 2 лет, в том числе изучать анамнез, измерять пульс, лодыжечное и пальцевое давление в состоянии покоя. Если возможно, провести дуплексное сканирование.	Правила надлежащей практики		

10.7	Регулярно наблюдать пациентов с ХИУПК после шунтирования нижней конечности синтетическим протезом в течение 2 лет, том числе изучать промежуточный анамнез, измерять лодыжечное и пальцевое давление в состоянии покоя.	Правила надлежащей практики		
10.8	Наблюдать пациентов с ХИУПК после эндоваскулярного вмешательства на артериях ниже паховой связки, в том числе, контролировать посещение пациентами стационара, измерять пульс и проводить неинвазивную диагностику (измерять лодыжечное и пальцевое давление в состоянии покоя).	Правила надлежащей практики		
10.9	Рассмотреть возможность проведения дополнительной визуализации пациентам с венозным протезом в нижней конечности, у которых снизилось значение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) ≥ 0.15 и вновь появились симптомы заболевания или изменилась пульсация для выявления стеноза венозного протеза.	Правила надлежащей практики		
10.10	Предложить вмешательство при поражениях венозного протеза, обнаруженных в результате дуплексного сканирования, с ПСС >300 см/сек и коэффициентом ПСС >3.5 или при сниженной скорости кровотока в протезе (ПСС средней трети графта <45 см/сек) для сохранения проходимости.	1 (сильная)	B (умеренный)	Mills ¹³⁸ , 2001
10.11	Продолжать долгосрочное ведение пациентов после хирургической коррекции графта или эндоваскулярной коррекции, в том числе, проводить дуплексное сканирование графта, при возможности, для выявления потенциальных поражений графта.	1 (сильная)	B (умеренный)	Landry ¹³⁹ , 2002 Nguyen ¹⁴⁰ , 2004
10.12	Рассмотреть возможность визуализации артерий после эндоваскулярного вмешательства, если улучшения не наблюдаются (закивление раны, боль в покое) или появились прежние симптомы заболевания, для выявления рестеноза или прогрессирования ранее выявленного поражения..	2 (слабая)	C (низкий)	Bui ¹⁴¹ , 2012

10.13	Рассмотреть возможность повторного вмешательства для пациентов с рестенозом более 70%, выявленным после дуплексного сканирования (коэффициент ПСС >3.5, ПСС >300 см/сек), если симптомы ХИУПК сохраняются; или для некоторых асимптомных пациентов после эндоваскулярных вмешательств.	2 (слабая)	C (низкий)	Huphries ¹⁴² , 2011
-------	--	---------------	---------------	--------------------------------

Уход за нижней конечностью после реваскуляризации

Уход за нижней конечностью при потере ткани — это комплексный процесс, который требует привлечения команды специалистов. Необходима слаженная работа терапевта, хирурга и медицинской сестры, а не усилия одного специалиста⁶¹⁰⁻⁶¹². Если в уходе за раной не участвуют разные специалисты, то заживление замедляется. Среднее время заживления раны составляет от 147 дней для ран переднего отдела стопы, 188 дней для ран среднего отдела стопы и 237 дней для ран заднего отдела стопы⁶¹³. Вероятность и длительность заживления также зависят от наличия сопутствующей инфекции и ишемии¹⁹².

Система классификации угрозы потери конечности, разработанная рабочей группой SVS, была валидирована в нескольких исследованиях^{68-70, 164, 166}. Это надежный и практичный способ оценить вероятность заболеваемости в группах риска и определить степень тяжести поражения. Классификация Wlfl основана на шкале оценки от 0 (поражение отсутствует), 1 (умеренная степень), 2 (средняя степень) до 3 (тяжелая степень), по аналогии с системой TNM для оценки степени тяжести раковых заболеваний^{10, 68, 69, 164}. Визуально систему можно представить в виде трех пересекающихся кругов, представляющих риск, что позволяет команде специалистов коллективно определить, какой риск доминирует в каждом отдельном случае.

Состояние с доминирующей потерей ткани. Главнейшая задача после реваскуляризации при ХИУПК — это лечение потери ткани (заживление раны). Лечение в основном включает хирургическое дренирование, разгрузку и наложение перевязок из гигроскопического материала²²³. Разгрузка давления — это одна из важнейших, но зачастую игнорируемых задач. Разгрузочная повязка остается золотым стандартом в лечении неинфицированных и неишемических ран, но существуют и другие тактики, которые можно применять в зависимости от доступных ресурсов^{614, 615}.

Если потеря ткани более обширная, то, возможно, придется провести процедуру по заполнению дефекта и последующей пересадке кожи^{616, 617}. Основной уход после заживления раны будет основан на предотвращении развития язв и обеспечении максимальной активности пациента при ремиссии синдрома диабетической стопы⁶¹⁸. Лечебные мероприятия в этом случае могут включать внешнюю (обувь, стельки и отслеживание воспалительного процесса) и внутреннюю (реконструктивная хирургия, физиотерапия и реабилитация) защиту ткани⁶¹⁹⁻⁶²². Роль и время проведения ампутации стопы (например, ампутация пальца, переднего или среднего отдела стопы) обсуждаются в Разделе 9.

Состояние с доминирующей ишемией. Лечение и контроль ишемии играют важнейшую роль в излечении и включают регулярную сосудистую оценку и наблюдение по поводу потенциального вмешательства.

10.14	Обеспечить механическую разгрузку в качестве главного компонента лечения пациентов с ХИУК и ранами стопы.	1 (сильная)	A (высокая)	Elraiyah ¹⁴³ , 2016
10.15	Консультировать пациентов по защите заживающей раны на стопе, в том числе дать рекомендацию по правильной обуви, стелькам и тому, как контролировать воспаление.	1 (сильная)	A (высокая)	Elraiyah ¹⁴³ , 2016

Состояние с доминирующим инфекционным процессом. Инфекция зачастую является первоначальным фактором, приводящим к ампутации, особенно если инфекция осложняется потерей ткани и ишемией. В этом случае необходимо осуществлять хирургическое и лекарственное лечение с учетом выявленных критериев. Все специалисты, которые занимаются лечением раны пациента, должны определить категорию, стадию и степень тяжести инфекции, потери ткани и ишемии. Очень важно вести соответствующие документы, отражающие состояние раны пациента, в том числе графические изображения и фотографии прогрессирования

заболевания. Нередко одно или более таких состояний доминирует в большей степени и тогда лечение должно быть направлено на него. Эти условия динамические и со временем могут меняться. Во время последующего наблюдения может отмечаться повторное проявление заболевания, связанное с потерей ткани (деформации, непригодная обувь или изменения в активности пациента). Таким образом, отсутствие заживления может быть вызвано текущей или рецидивирующей ишемией, поэтому вмешательства в процессе развития инфекции могут потребовать дополнительных хирургических действий или назначения лекарственной терапии.

11. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ПРИ ХИУПК

IDEAL: основа научного исследования

Доказательная база, лежащая в основе хирургического и эндоваскулярного лечения ХИУПК, слабая по сравнению с доказательствами, доступными для коронарных вмешательств и снижения фармакологических сердечно-сосудистых рисков. Кроме того, нельзя просто перенести методологию (фаза 1-4 клинических исследований), которая успешно применяется в фармакологической области, чтобы создать доказательства 1 уровня для оценки стратегий реваскуляризации при ХИУПК. Для этого необходимо применять иные подходы. В основе исследования IDEAL лежит система оценки новых хирургических и интервенционных тактик лечения, которые можно адаптировать для лечения ХИУПК (Таблица 11.1)⁶²³⁻⁶²⁷.

В зависимости от инноваций в хирургии, концепция IDEAL описывает разные методологии, которые можно использовать для получения доказательств разных уровней для различных целей. Однако, что касается стадии оценки, то РКИ по-прежнему остаются самыми надежными способами сравнения клинической эффективности и экономической целесообразности альтернативных тактик лечения. В связи с этим, РКИ должны быть методом выбора, если это обосновано с практической и финансовой точек зрения. Спонсирование подоб-

ных исследований правительственными или профессиональными организациями для оценки существующих или новых технологий повышает ценность полученных данных, так как данные не попадают под субъективное влияние коммерческих спонсирующих организаций. Несмотря на это, РКИ имеют свои недостатки, в том числе стоимость, длительное время на завершение исследования, потенциально неполный охват популяции пациентов за пределами заявленных критериев включения и ограниченная возможность обращаться к проблемам эпидемиологического исследования.

11.1 Обращаться к основам научных исследований, например IDEAL, для сбора новых данных и доказательств по хирургическому и эндоваскулярному лечению ХИУПК.

На данный момент доступен целый ряд альтернативных методологических подходов, которые можно применять в определенных обстоятельствах⁶²⁸. Например, большие административные базы данных и проспективные регистры (в частности, популяционного масштаба) обладают такими преимуществами, как относительно низкая стоимость, простота и улучшенная внешняя валидность, хотя есть определенный риск отсутствия объективности и влияния посторонних факторов. Учитывая то, что наблюдаемые тактики лечения обычно не распреде-

ляются в случайном порядке, а выбираются с учетом характеристик пациента и желаний организатора исследования, обеспечить надежные сравнения двух разных групп становится проблематичным. К другим рискам можно отнести ошибки в выборке и неправильную или неточную причинную связь с наблюдаемыми конечными точками, но некоторые из этих недостатков можно устранить, применив многомерный анализ. Тем не менее, все чаще используются регистры, созданные для оценки исходов лечения у пациентов с сосудистыми заболеваниями, что влияет на определение тенденций в текущей клинической практике. Полезным может оказаться опыт конкретной подгруппы пациентов, проходящей определенное лечение. Однако, так как регистры сильно зависят от последующих наблюдений и подробной информации о пациенте, которая поступает на постоянной основе, то они могут характеризоваться наличием ошибок, связанных с отчетами и выбыванием участников. По этой причине, полная картина клинической эффективности и экономической целесообразности конкретной тактики лечения не всегда надежна.

11.2 Способствовать тому, чтобы спонсоры, обозреватели печатных изданий и редакторы в первую очередь освещали проспективные многоцентровые контролируемые и, предпочтительно, рандомизированные исследования, а не ретроспективные исследования серии случаев на основе ретроспективного контроля или другие менее строгие методы исследования.

Объективные показатели эффективности (ОПЭ)

Рабочая группа SVS разработала стандартизированные критерии измерения клинического исхода или ОПЭ на основании данных, полученных от пациентов с ХИУПК, которым было проведено шунтирование в рамках нескольких РКИ¹⁶². ОПЭ включают основные неблагоприятные ишемические события со стороны конечности (НИСК), данные смерти после операции, как мера ранней безопасности лечения и ВБА для определения длительной клинической эффективности. Были также предложены

дополнительные объективные показатели безопасности и эффективности для специфических переменных клинического исхода и разработаны руководства, основанные на клинических и анатомических критериях и типе кондуита для определенных подгрупп пациентов. Главная цель разработки ОПЭ заключалась в создании целевых ориентиров, с учетом которых можно оценить новые эндоваскулярные методы лечения, не проводя при этом полного РКИ. Стоит отметить, что без проведения качественных РКИ невозможно обновлять ОПЭ, поэтому со временем ОПЭ будут полагаться лишь на исторический контроль. Следовательно, РКИ по-прежнему нужны для определения клинической эффективности и экономической целесообразности.

11.3 Если невозможно провести РКИ, использовать ориентиры объективного показателя эффективности, разработанного рабочей группой по вопросам критической ишемии конечности SVS, для оценки эффективности новых методов и оборудования для эндоваскулярного вмешательства при ХИУПК.

Рандомизированные клинические исследования

Качественный дизайн РКИ остается оптимальным средством обеспечения подтверждающих доказательств, прежде чем будут приняты новые методы вмешательства⁶²⁹⁻⁶³¹. Недостаточное количество таких исследований для ХИУПК^{13-15, 632} приводит к тому, что исследователи, настроенные на проведение подобных исследований, недооценивают всю сложность этого процесса, особенно что касается времени проведения исследования и сопутствующих затрат.

Дизайн клинического исследования. Гибкие условия создания прагматического дизайна исследований эффективности в условиях реальной клинической практики дают определенную свободу исследователям в отношении принятия лечебных решений. Результаты таких исследований обычно универсальны, особенно если речь идет о длительных и кропотливых исследованиях, которые проводятся в условиях потен-

циального изменения парадигмы лечения. Непрагматический дизайн исследования, наоборот, предоставляет доказательства для конкретной тактики лечения. В рамках такого исследования также можно проводить прямые сравнения внутри одного ме-

тода реваскуляризации. В связи с вышесказанным, необходимо определить, до какой степени результаты исследования будут универсальными и при разработке дизайна учитывать теоретические, статистические и практические факторы.

Таблица 11.1 IDEAL: стадии разработки хирургических и эндоваскулярных инноваций для ХИУПК

Стадия	1. Идея	2a. Разработка	2b. Изучение	3. Оценка	4. Долгосрочное исследование
Пациенты	Однозначное число, селективные и однородные	Несколько: селективные и однородные	Много: более разнообразные	Много: расширенная группа, но с четко определенными показателями	Все удовлетворяющие критериям
Сосудистые специалисты	Очень мало: инноваторы	Очень мало: инноваторы и ранние последователи	Много: инноваторы, ранние последователи и раннее большинство	Много: раннее большинство	Все удовлетворяющие критериям
Результат	Описание	Описание	Измерение и сравнение	Сравнение	Региональные и международные несоответствия; обеспечение качества; стратификация риска и поправки
Процедура	Начало	Разработка	Доработка	Полная готовность	Полная готовность
Метод	Структурное описание случая	Проспективное развитие исследования	Проспективное когортное исследование: осуществимость или исследование эффективности в контролируемых условиях	РИК	Регистры и базы данных
Исходы	Доказательство концепции; технические достижения; несчастные случаи; заметный успех	Технический успех; акцент на безопасности и воспроизводимости	Безопасность; объективные клинические исходы и отчеты пациентов	Объективные клинические исходы и отчеты пациентов; экономическая целесообразность	Редкие события; долгосрочные исходы; обеспечение качества
Одобрение этического комитета	Да, обычно	Да, всегда	Да, всегда	Да, всегда	Да, всегда

Критерии включения и исключения. Цели лечения могут быть разными в зависимости от того, отмечается ли у пациента с ХИУПК только ишемическая боль в покое или существует сочетание боли с потерей ткани. Что еще более важно, цели лечения в отношении всех пациентов с ХИУПК будут значительно отличаться от пациентов с ПХ. Важно четко понимать, что в редких случаях бывает целесообразно включать в одно исследование пациентов с ХИУПК и ПХ. Кроме того, нельзя переносить данные, собранные по пациентам с ПХ на пациентов с ХИУПК, и наоборот.

Так как ХИУПК — это состояние с большим количеством проявлений, важно, чтобы в клинические испытания были включены пациенты именно с угрозой потери конечности (Раздел 1 и 3) и нарушением маги-

стрального кровотока в конечности (Раздел 5). Частота ампутаций значительно выше у пациентов с потерей ткани (ранами), чем у пациентов с болью в покое, в связи с чем пациенты с ранами потенциально более приемлемы для включения в исследования, так как они смогут продемонстрировать клиническую эффективность и экономическую целесообразность новых методов вмешательства. При этом размер выборки является вполне достижимым и исследование можно завершить в реалистичные сроки. Однако, по мере того, как раневой процесс начинает прогрессировать, возможностей определить пользу от реваскуляризации становится меньше, так как некоторым пациентам с прогрессирующим поражением неизбежно будет проведена ампутация, либо случится летальный исход независимо от проведен-

ного вмешательства. Таким образом, группа пациентов с ХИУПК, которая действительно может продемонстрировать пользу новой технологии лечения, может оказаться более ограниченной, чем ожидается изначально.

Клинические исходы

Эффективность или результативность.

Очень важно правильно понимать и разграничивать такие понятия, как клиническая эффективность и клиническая результативность. Клиническая эффективность — это польза для пациента в идеальных обстоятельствах. Работает ли технология в избранной однородной группе пациентов, если ее проводит избранная группа специалистов? Исследования эффективности в контролируемых группах лучше всего отвечают на этот вопрос. Клиническая результативность — это польза для пациента от той или иной процедуры в реальной ситуации. Лучше всего клиническая результативность оценивается в рамках исследований реальной практики (регистровых исследованиях). Однако, что касается ХИУПК, то большинство опубликованных исследований, обычно спонсируемых индустрией, попадают в ка-

тегорию изучения клинической эффективности. Результаты таких исследований часто представлены и интерпретированы как результаты клинической результативности. Это привело к тому, что новые виды лечения были приняты как стандарт, хотя данные исследований ограничены и собраны у избранных пациентов.

Типы конечных точек. Большинство конечных точек исследований ХИУПК можно разделить на следующие категории:

1. Объективные клинические: выживаемость без ампутации, НИСК.
2. Субъективные клинические: показатели исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП), в том числе общие и специфические инструменты оценки качества жизни⁶³³.
3. Гемодинамические: лодыжечное и пальцевое давление и индексы.
4. Анатомические: проходимость, структура поражения и реваскуляризация.

Для того чтобы описать качество реваскуляризации для ХИУПК, РКИ должны использовать элементы, взятые из каждой категории (Таблица 11.2).

Таблица 11.2 Шунтирование против ангиопластики при тяжелой ишемии конечности (BASIL -2). Баллон против стентирования при тяжелой ишемии конечности (BASIL -3). Лучшее эндоваскулярное против лучшего хирургического лечения для пациентов с критической ишемией нижней конечности (BEST- CLI) исследования и конечные точки

Конечные точки	BASIL -2 и BASIL -3	BEST- CLI
Первичные	Выживаемость без ампутации	Выживаемость без НИСК
Вторичные	Свобода от летальности от всех причин Внутригоспитальная и 30 ти дневная заболеваемость и смертность НИСК БКС Облегчение ишемической боли Психологическая заболеваемость КЖСЗ: общие и специфические для болезни инструменты Частота повторного вмешательства Заживление раны (язва, гангрена) Размер и заживление малых ампутаций Гемодинамические изменения: абсолютное ЛД, ПД, ЛПИ, ППИ Качество жизни, связанное со здоровьем (VascuQoI, EQ-5D) Экономический анализ здоровья	Свобода от летальности от всех причин Реинтервенция и ВБА Свобода от НИСК и ПоС Отсутствие инфаркта миокарда Отсутствие инсульта Отсутствие повторных вмешательств (больших и малых) на индексной ноге Отсутствие повторных вмешательств) на каждой конечности Свобода от гемодинамических нарушений Свобода от клинических нарушений Свобода от ХИУПК КЖСЗ: (VascuQoI, EQ-5D) Экономический анализ здоровья

ЛПИ – лодыжечно- плечевой индекс, ВБА- выживаемость без ампутации, ЛД- давление на лодыжке, ХИУПК- хроническая ишемия угрожающая потерей конечности, EQ 5 D, EuroQoI 5 – оценочный опросник, КЖСЗ- качество жизни, связанное со здоровьем, БКС- большие кардиоваскулярные события, НИСК- неблагоприятные исходы со стороны конечности, ПоС- периоперационная смертность, ППИ- пальце- плечевой индекс, ПД, пальцевое давление, VascuQoI опросник по качеству жизни сосудистых пациентов

Очень важно включать в РКИ полный анализ затрат на лечение для оценки экономической целесообразности вмешательства. Желательно, чтобы анализ был основан на количестве лет жизни с поправкой на ее качество. И после этого система здравоохранения каждой страны сама определяет, использовать эти данные, – и если да, то каким образом. Необходимо помнить, что важно учитывать все экономические, социальные и политические факторы. Например, в Великобритании заложена определенная пропорция валового внутреннего продукта, которую страна решила потратить на здравоохранение, а Министерство здравоохранения пришло к соглашению об определенных результатах анализа социальной ценности лечения. При этом анализе, Государственная система здравоохранения вряд ли будет финансировать вмешательства, если величина дополнительных затрат превысит £20 000 на каждый год жизни с поправкой на ее качество.

Объективные клинические исходы. Показатель выживаемости без ампутации рекомендован соглашением TASC II, FDA, Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании и рабочей группой SVS как подходящая первичная конечная точка эффективности лечения ХИУПК. ВБА используются в ряде РКИ, посвященных ХИУПК, в том числе в исследовании PREVENT III⁶³⁴, всех трех клинических исследованиях BASIL и BEST-CLI. Впрочем, как и в случае с другими конечными точками, у ВБА есть свои ограничения. Например, ВБА не делает различий между ампутацией бедра и голени. Так как результат реваскуляризации и время проведения ампутации могут различаться и ампутация может не всегда выполняться по абсолютным показаниям, то ВБА не всегда отражают полное клиническое влияние конкретной стратегии реваскуляризации. Таким образом, степень выраженности боли и использование обезболивающих препаратов, успех заживления после малой ампутации и резекции стопы, а также требования к повторному вмешательству являются важнейшими клиническими параметрами, не характеризующимися ВБА. Также под вопросом оказалась целесообразность этих конечных

точек в отношении пациентов, у которых наблюдается только боль в покое. Более того, в таблицах продолжительности жизни нет разграничений между сохранением конечности и общей смертностью. Можно сделать вывод, что допустимо использовать ВБА и другие комбинированные конечные точки, например, НИСК, как определяющие факторы для определения размера выборки. В остальном, эти конечные точки должны использоваться вместе с одиночными, комбинированными, объективными и субъективными клиническими конечными точками.

Субъективные клинические исходы. В последнее время восприятию пациентом своего лечения придается большое значение. В связи с этим, настоятельно рекомендуется внедрять в дизайн исследований шкалы для характеристики качества жизни, сообщаемые пациентом (КЖСП) и опросник качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ). На сегодняшний день доступно несколько валидированных инструментов для оценки КЖСЗ на разных языках. К универсальным инструментам относится Краткий опросник по здоровью из 12 пунктов и опросник EuroQol-5. К более специфическим инструментам относится Оценка качества жизни при сосудистых поражениях. Некоторые исследователи уверены, что будущие РКИ будут основаны на ожидаемых КЖСЗ и КЖСП.

Гемодинамические клинические исходы. Оценка гемодинамических параметров у пациентов с ХИУПК может оказаться сложной задачей, так как ХИУПК частично определяется гемодинамическими параметрами (Раздел 1). По этой причине очень важно попытаться описать исход различных методов вмешательств при ХИУПК с точки зрения их влияния на гемодинамические параметры, в том числе лодыжечное и пальцевое давление и индексы.

Анатомические клинические исходы. Такой анатомический параметр, как проходимость артерий, широко используется в регуляторных клинических исследованиях, созданных для получения дорегистрационного одобрения, несмотря на признанные расхождения между этими исходами и клиническим успехом. Оценка исхода

клинически обусловленного целевого поражения и целевой реваскуляризации сосудов совершенно неприемлемы в контексте ХИУПК, учитывая многоуровневость заболевания и субъективность при принятии решения о вмешательстве. Оценка проходимости артерий также ограничена отсутствием консенсуса в отношении определений критериев для эндоваскулярных вмешательств. Необходимо лучше определить роль проходимости и других анатомических конечных точек в методологии исследований ХИУПК.

Наблюдение пациентов после реваскуляризации. Для определения конечных точек, а также частоты и времени, в течение которого будет осуществляться их сбор, необходимо учитывать группы исследования, дизайн и бюджет. Принимая во внимание важность оценки влияния вмешательств сравнения на естественное течение ХИУПК, период последующего наблюдения должен быть не меньше 2-3 лет. Маловероятно, что наблюдение в течение 6 или 12 месяцев сможет дать адекватную оценку клинического эффекта в контексте его продолжительности.

Клинические исходы можно оценивать в абсолютных пропорциях или как кумулятивную оценку с использованием метода Каплана-Мейера. Метод абсолютных пропорций дает наиболее прозрачные и надежные оценки исхода. К сожалению, в этом случае осуществляется оценка идентичных периодов последующего наблюдения всех пациентов, поэтому наблюдение ограничивается только тем наблюдательным периодом, когда был включен последний пациент. Кумулятивная оценка, наоборот, может интегрировать разные периоды последующего наблюдения, поэтому сохраняется вся доступная информация. Однако такая оценка основана на специфических предположениях, поэтому уязвима к систематической ошибке, связанной с выбыванием участников^{635, 636}. Следовательно, незаконченное наблюдение может дать релевантную, но неверную оценку исхода, что по-разному может повлиять на группы исследования⁶³⁷. Для оценки риска систематической ошибки, связанной с выбыванием участников, завершение последующего периода наблюдения необходимо оценивать независи-

мо от дизайна исследования и систематически сравнивать с заранее определенной конечной датой исследования при помощи индекса последующего наблюдения или С индекса.

Анализ времени до наступления события. Учитывая хронический и рецидивирующий характер ХИУПК, появилась острая необходимость в разработке конечных точек, которые выходят за пределы ретроспективной парадигмы простого анализа времени до наступления первого события. Такие конечные точки, как ВБА, могут надежно определить самые важные события ампутации конечности и смерти. Аналогично, НИСК и другие конечные точки, связанные с повторным вмешательством или другими исходами, могут определить раннюю неэффективность лечения. К сожалению, эти и другие конечные точки времени до наступления первого события дают неполную оценку общего влияния разных тактик лечения ХИУПК.

Главная цель интегрированной по времени оценки ХИУПК должна заключаться в более точном определении длительного ненаступления самых распространенных событий, аналогично оценке выживаемости без признаков заболевания после лечения рака. Клиническое исследование даже с очень качественным дизайном может дать неполные и потенциально ошибочные оценки общей клинической эффективности и экономической целесообразности без такого интегрированного по времени подхода. В качестве примера рассмотрим двух пациентов с ХИУПК и язвами.

Пациенту 1 было проведено эндоваскулярное вмешательство, в результате которого у него наблюдалось заживление раны. Однако через 2 месяца симптомы заболевания повторились, развился рестеноз, поэтому через 4 месяца было проведено повторное вмешательство. У пациента произошел еще один рецидив с болевым синдромом и развитием гангрены на двух пальцах стопы через 6 месяцев. В результате, пациенту потребовалось шунтирование через 7 месяцев и трансметатарзальная ампутация стопы. Клиническая стабилизация длилась 2 года. Исходы: отсутствие летального исхода; отсутствие большой ампутации; время до первого по-

вторного вмешательства – 4 месяца; время до изначального излечения – 2 месяца; время до наступления НИСК – 7 месяцев.

Пациенту 2 было проведено шунтирование, в результате которого заживление раны наблюдалось через 3 месяца. Через 7 месяцев появился асимптомный стеноз шунта, поэтому пациенту провели хирургическую коррекцию (интерпозиция шунта на 3 см). Клиническая стабильность сохранялась в течение 2 лет. Исходы: отсутствие летального исхода; отсутствие большой ампутации; время до первого повторного вмешательства/НИСК – 7 месяцев; время до изначального излечения – 3 месяца.

У пациента 1 возникли клинические рецидивы и было проведено два повторных вмешательства. Симптомы сохранялись почти в течение года. Пациенту 2 провели профилактическое повторное вмешательство и почти весь год он провел без проявления симптомов заболевания. Исследование ХИУПК с использованием только конечных точек ВБА и НИСК не смогло бы дифференцировать эти два явно разных клинических случая.

Размер выборки и величина эффекта

Пациенты с ХИУПК, которые включены в РКИ в группу «неактивного лечения» (плацебо), часто показывают лучший исход, чем ожидалось изначально, по сравнению с пациентами, которые получили лечение вне условий исследования. В связи с этим, представляется сложным показать разницу в клинической эффективности и экономической целесообразности вмешательств сравнения при ХИУПК. Таким образом, исследователи должны избегать потенциальной ошибки в исходных расчетах, определяя нереалистично большую величину эффекта. Признанный факт, что ненаучно и неэтично запускать клиническое исследование, когда отсутствуют реалистичные ответы на поставленные вопросы. Крайне нежелательно проводить клиническое исследование со слишком большим размером выборки и величиной эффекта, так как это приведет к неразумному использованию ресурсов, а пациенты окажутся в неблагоприятных условиях, так как они будут продолжать лечение, которое практически не несет пользы и даже может быть потенци-

ально вредным. Несмотря на эти очевидные факты, в литературе встречаются исследования, которые вызывают множество подобных вопросов. Для того чтобы избежать подобных ситуаций, все протоколы исследования методов лечения ХИУПК и подробные планы статистического анализа должны быть опубликованы в авторитетных рецензируемых научных журналах, чтобы обеспечить независимую, открытую и прозрачную проверку потенциального исследования.

За пределами опорного РКИ

Учитывая сложности, связанные с оценкой большого количества новых эндоваскулярных методов лечения ХИУПК, сравнительные исследования разного масштаба могут быть эффективными для определения пользы и практичности конкретного метода, устройства и стратегии реваскуляризации в целом. РКИ не меньшей эффективности также могут проводиться для проверки нового метода лечения и сравнения его с уже устоявшимися методами. Однако очень важно по завершению опорного РКИ вести непрерывное наблюдение с использованием больших, проспективных, наблюдательных исследований с качественным дизайном, включая данные национальных регистров заболеваний и процедур. Следует отметить, что в некоторых странах обязательно нужно предоставлять отчеты в контролирующие органы от производителя и импортера, включающие данные о смерти, серьезных повреждениях, вызванных использованием устройства или неисправности устройства.

Также при разработке дизайна исследования и его проведении важно обеспечить взаимодействие между исследователями, которые получают государственное спонсирование и спонсирование от индустрии. На данный момент такая ситуация сложилась вокруг двух исследований (BASIL и BEST-CLI), которые занимаются анализом индивидуальных данных пациента, метаанализом и анализом подгруппы. Общие данные могут создать надежную основу для ОПЭ и валидирования инструментов, которые применяются для оценки состояния пациента, конечности, поражения и анатомического риска при ХИУПК. К таким инструментам относятся системы классификации Wifl и GLASS.

11.4	Обеспечивать включение в исследование, ограничить критерии исключения из РКИ для тех пациентов, которые важны для интеграции исследования.	
11.5	Разрабатывать дизайн РКИ, проспективных когортных исследований и реестров, связанных с ХИУПК.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.6	Использовать интегрированную систему классификации степеней поражения нижней конечности (например, Wifl) и анатомическую схему поражения артерий конечности (а именно, GLASS) для описания характеристик и результатов исследования с участием пациентов с ХИУПК.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.7	Описывать результаты исследований ХИУПК, используя комбинацию объективных и клинически значимых событий, субъективных оценок PROM и HRQL, а также анатомические и гемодинамические конечные точки.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.8	Запрашивать проведение регуляторных исследований, направленных на получение предпродажного разрешения на выпуск оборудования для использования во время исследований с участием пациентов с ХИУПК и предоставлять данные по объективным и клинически релевантным конечным точкам. Проводить оценку PROM и HRQL, а также анатомических и гемодинамических конечных точек.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.9	Наблюдать пациентов, принимавших участие в испытании в течение достаточного времени (примерно 2 года), чтобы можно было провести сравнение влияния разных видов вмешательства на естественную динамику ХИУПК. Измерять и сообщать о масштабе последующего наблюдения для оценки величины риска системной ошибки, связанной с выбыванием участников.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.10	Включать интегрированную по времени оценку клинической тяжести заболевания (например, излечение от ХИУПК) в рамках дизайна исследования ХИУПК для описания общего влияния сравниваемых вмешательств.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.11	Публиковать все протоколы исследований ХИУПК вместе с полными планами статистического анализа в научных журналах, чтобы гарантировать независимую, открытую и прозрачную проверку и предотвратить сокрытие отрицательных результатов испытаний.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.12	Собирать данные пострегистрационного наблюдения, используя масштабные наблюдательные исследования с хорошим дизайном и реестры.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.13	Распространять данные клинических испытаний для проведения последующих независимых анализов данных пациентов, метаанализов, анализов подгрупп; обновлять объективные показатели эффективности; валидировать инструменты принятия решений, такие как Wifl и GLASS.	Правила надлежащей исследовательской практики
11.14	Оценивать качество доказательств в исследованиях ХИУПК, используя критерии рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций, которые учитывают несколько систем определения достоверности и не отдают приоритет исключительно дизайну исследования.	Правила надлежащей исследовательской практики

Уровень доказательности и обоснованности

В последнее время предлагается множество методов систематической оценки качества исследований. Бесспорно, у каждого метода есть свои достоинства и недостатки, но использование множества разных методологий с разным уровнем доказательности приводит к расхождениям и отсутствию единого поряд-

ка. Этим и можно объяснить, почему сейчас активно призывают использовать систему GRADE для оценки уровня обоснованности и, следовательно, для определения уровня доказательности⁶³⁸. В интересах государственных и коммерческих исследователей использовать критерии GRADE, так как это позволит применить результаты исследования на практике и создать такой дизайн исследования, который удовлетворит выдвигаемым требованиям.

Исследовательские приоритеты	
11.1	Разработать РКИ с качественным дизайном, посвященные клинически релевантным проблемам, связанным с лечением ХИУПК.
11.2	Прояснить разницу между ангиосомальным подходом к реваскуляризации и непрямой реваскуляризацией.
11.3	Определить ценность эндоваскулярного и хирургического лечения.
11.4	Валидировать специфические анатомические сценарии, описанные в GLASS.
11.5	Валидировать систему Wifl по специфическим уровням.
11.6	Разработать надежный инструмент оценки перфузии стопы и раны в режиме реального времени после проведения вмешательства.
11.7	Разработать консенсусные определения проходимости артерий после вмешательства и стандартизированные конечные точки, связанные с вмешательствами при ХИУПК и клиническими исследованиями.

12. СОЗДАНИЕ НАУЧНО-ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ АМПУТАЦИЙ

Основные причины ампутаций связаны с диабетом и ХИУПК. Из 200 миллионов людей с ЗПА по всему миру, ХИУПК затрагивает не менее 2%-3%¹. Реваскуляризация остается предпочтительной тактикой лечения для предотвращения потери конечности. Однако, влияние субъективных факторов, недостаток специальной подготовки, рыночные силы и отсутствие консенсуса в отношении определения заболевания не дают достичь наилучших возможных результатов при лечении ХИУПК⁶³⁹.

Пациенты с ХИУПК — это особенно сложный случай. Пациенты с ЗПА сталкиваются с повышенным риском развития ИБС, цереброваскулярного поражения, а также риском смерти в течение 5 лет⁶⁴⁰. Раньше считалось, что ХИУПК развивалась, преимущественно, из-за курения и рациона, богатого насыщенными жирами. Однако в последние несколько десятилетий ХИУПК начала развиваться на фоне глобальной эпидемии диабета. В связи с изменившейся эпидемиологией, в этом разделе мы уделяем основное внимание пациентам с ХИУПК, вызванной диабетом, но концепции, представленные здесь, могут применяться ко всем пациентам с ХИУПК.

ХИУПК, ассоциированная с диабетом, — это только одна сторона синдрома диабетической стопы. Эти заболевания представляют распространенную, но сложную группу осложнений диабета. К таким осложнениям относятся нейропатия, образование язв, стопа Шарко, инфекция мягких и костных тканей и ЗПА, сопровождающееся развитием ХИУПК

и гангрены. Это широко известный факт, что диабет повышает риск инфаркта миокарда на 50% и инсульта на 25%, но самый высокий риск, с которым сталкивается пациент, — это ампутация стопы или ноги⁶¹⁸. Синдром диабетической стопы — это дорогостоящее коморбидное заболевание, составляющее примерно одну треть от всех расходов на лечение диабета⁶⁴¹. В одном из исследований выяснили, что средние расходы плательщика страховых взносов за 1 год лечения в США составляют 44 200 USD⁶⁴². Примерно 75% всех расходов связаны с госпитализацией, при этом пребывание в больнице по поводу СДС и ампутации нижней конечности превышает длительность пребывания по причине инфаркта миокарда, инсульта и диабетического кетоацидоза⁶⁴³⁻⁶⁴⁵.

Прогноз для пациентов с СДС неблагоприятный. Очень часто это заболевание ассоциировано со снижением качества жизни, потерей работы, независимости и дохода. Уровень смертности в течение 5 лет после ампутации нижней конечности составляет 70%⁶⁴⁶. Для пациентов с СДС эта цифра составляет 55%, а для пациентов только с ЗПА — 32%⁶⁴⁷. Таким образом, хотя диабет и входит в группу эндокринных заболеваний, самые распространенные осложнения диабета связаны с микрососудистыми и макрососудистыми заболеваниями. По этой причине синдром диабетической стопы следует рассматривать в контексте сердечно-сосудистых осложнений диабета.

Учитывая сложность лечения заболевания, многие учреждения и государственные ор-

ганы откликнулись на создание специальных научно-инновационных центров. Научно-инновационный центр — это виртуальное или физическое учреждение с командой высококвалифицированных специалистов, которые участвуют в исследовательской и инновационной деятельности в своей области⁶⁴⁸. Некоторые специалисты в области ЗПА высказали свое мнение относительно того, что должны включать в себя такие центры для лечения ХИУПК, синдрома диабетической стопы и профилактики ампутации. Однако государственные органы или профессиональные сообщества пока не предложили свои рекомендации и не работали соответствующие руководства.

Научно-инновационный центр. В 2010 году на основании работы Международной рабочей группы по диабетической стопе была предложена трехуровневая система лечения для профилактики ампутации (Таблица 12.1)⁶⁴⁹. Базовое лечение осуществляется в кабинете врача общей практики, врача по внутренним болезням или эндокринолога и высококвалифицированной практикующей медсестры. Промежуточное лечение осуществляется в больнице или многопрофильной клинике, где работают различные специалисты по лечению ран и профилактике потери нижней конечности. Эта модель лечения схожа с моделью, принятой в центре по лечению ран в США или клинике диабетической стопы в Европе. Модель научно-инновационного центра обычно встречается в больницах с высокоспециализированной медицинской помощью, где команда специалистов работает с соблюдением стандартов лечебной практики, политики больницы и принятых в ней процедур. В научно-исследовательских центрах есть возможность осуществлять диагностику на высочайшем уровне, поэтому здесь своевременно проводятся вмешательства, что помогает предотвратить потерю конечности.

На сегодняшний день, во многих странах нет критериев, согласно которым учреждение могло бы называть себя научно-исследовательским центром в области здравоохранения. Любое лицо или учреждение может использовать одну и ту же терминологию,

но это не дает гарантию высококачественного лечения. Основываясь на опыте создания научно-инновационных центров, предлагается ряд критериев для создания подобного центра по лечению ХИУПК и профилактике ампутаций (Таблица 12.2).

Команда, компоненты и функция. Ни один специалист не обладает всеми необходимыми навыками для лечения синдрома диабетической стопы. Следовательно, важно набрать команду специалистов с требуемыми навыками и опытом. Некоторые лечебные процедуры при ХИУПК и профилактике ампутации можно проводить амбулаторно, а некоторые проводятся только в отделениях скорой неотложной помощи.

Понимание естественного течения заболевания может помочь в создании команды специалистов (Таблица 12.1)⁶⁵⁰. Диабет приводит к периферической нейропатии, хотя манифестация болезни зависит от долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови. Периферическая нейропатия может стать причиной периодически повторяемой травмы, которую пациент не замечает и совместно с деформацией стопы это вызывает развитие СДС⁶⁵¹. Примерно у половины таких пациентов отмечается ЗПА и СДС. Но чаще всего инфекция становится последним событием, ведущим к ампутации⁶⁵².

Фитцджеральд (Fitzgerald) и соавторы⁶¹⁰ описывают семь необходимых навыков специалистов по сохранению конечности. Эти навыки были немного модифицированы, и получилось всего девять важных навыков, которыми должны обладать специалисты, занимающиеся лечением диабетической стопы. В Таблице 12.3 перечислены основные навыки, а также указано, какого специалиста необходимо добавить в команду для успешного выполнения данной задачи. Простейший вариант создания команды для научно-инновационного центра — убедиться, что специалист обладает всеми указанными навыками. Кроме того, некоторые авторы разработали строгий минимум специалистов, которые должны быть в команде, в том числе сосудистый хирург и подиатр. Эти два специалиста получили название команды «пальца и кровотока»^{610, 649}.

Таблица 12.1. Три уровня лечения для профилактики ампутации и центры лечения диабетической стопы

Клинический уровень лечения	Условия	Потенциальные специалисты	Роль
Базовая модель лечения	Кабинет врача общей практики, центр здоровья, небольшая районная больница	Врач общей практики Специалист по внутренним болезням Эндокринолог Подиатр Медсестра диабетического профиля Физиотерапевт	Тесное сотрудничество со специализированной клиникой
Промежуточная модель лечения	Областная больница или мультидисциплинарная клиника	Эндокринолог Сосудистый хирург Интервенционист Хирург-ортопед Хирург-подиатр Медсестра диабетического профиля Медсестра по уходу за ранами Физиотерапевт Инструктор по диабету Нутриционист	Активное взаимодействие с другими отделениями больницы и учреждениями вне больницы
Научно-инновационный центр	Большая академическая больница, специализированный медицинский центр	Эндокринолог Сосудистый хирург Интервенционист Хирург-ортопед Хирург-подиатр Специалист по инфекционным заболеваниям Техник-ортопед Инструктор по диабету Нутриционист Медсестра по уходу за ранами Физиотерапевт	Сбор информации и составление отчетов по клиническим исходам; организация обучения

Таблица 12.2. Критерии, которым должен соответствовать научно-инновационный центр по лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК) или профилактике ампутации

Критерии	Описание
Мультидисциплинарная команда специалистов	Специалисты, которые могут применять хирургические и терапевтические методы лечения ЗПА, а также выполнять лечение раневой инфекции и обеспечивать лечение общих заболеваний или оказывать мероприятия интенсивной терапии пациентам с ХИУПК
Лечение по протоколу	Команда специалистов, которые соблюдают изданные, основанные на доказательствах рекомендации, правила и процедуры
Отслеживание исходов и отчетность	Сбор данных и их отправка в медицинское сообщество или для публикации в литературе
Методы улучшения	Непрерывное улучшение, основанное на клинических исходах и новых методах или тактиках лечения
Обучающие ресурсы	Обучающий ресурс для медицинского сообщества (наставничество, публикации и симпозиумы)

Протоколы. Недостаточно просто назначить команду специалистов. Их работа должна осуществляться эффективно и все исходы нужно обязательно отслеживать. Рисунок 12.2 иллюстрирует эффективный способ создания структуры команды, постановки целей и достижения этих целей. В опубликованных медицинскими и хирургическим обществами руководствах по клинической практике (РПК) представлены лучшие практики, но они не всегда выполнимы в реальных условиях. На данный мо-

мент разработаны РПК по ЗПА при диабете, инфекциях диабетической стопы, язвам диабетической стопы, разгрузке диабетической стопы, амбулаторному лечению СДС и стопы Шарко, а также профилактике заболеваний, связанных с диабетической стопой^{158, 653-658}. Эти РПК могут служить в качестве шаблона, но медицинские учреждения могут разрабатывать свои рекомендации по клинической практике, адаптированные под ту систему, в соответствии с которой ведется практика.



Рис. 12.1. Ступени, ведущие к ампутации, или ампутация, вызванная естественным течением диабета.

Рекомендации по клинической практике служат для определения структуры команды и потока пациентов, распределения задач между специалистами и определения возможных решений, если пациент не идет на поправку, как ожидалось. Затем разрабатывается политика и процедуры, которые помогают сотрудникам соблюдать эти рекомендации. Также необходимо установить цели по обеспечению качества лечения. Некоторые

клинические исходы очевидны и не требуют объяснений, например, сохранение конечности. Другие исходы требуют контроля, чтобы обеспечить надлежащее качество оказания медицинской услуги в научно-инновационном центре. Это такие исходы, как соотношение высоких и малых ампутаций⁶⁵⁹, среднее количество дней на заживление раны стопы, процент излечения и оценка качества жизни. В Таблице 12.4 перечислены наиболее важные измеримые исходы сохранения конечности и их расчет. Эти данные не всегда удается точно отслеживать. Существующие системы электронного учета состояния здоровья не имеют такой функции, которая позволяла бы отслеживать и сообщать о таких или других показателях. Научно-инновационные центры нередко сами разрабатывают программное обеспечение или ведут учет данных вручную в форме таблиц.

Таблица 12.3. Девять необходимых навыков специалистов для профилактики ампутации при диабете и возможные ответственные специалисты

Необходимые навыки	Возможные специалисты
Умение осуществлять гемодинамическую и анатомическую сосудистую оценку	Сосудистый хирург Специалист по интервенционной радиологии/кардиологии Сосудистый хирург, ангиолог
Умение выполнять неврологическое обследование и оценивать состояние периферической нервной системы	Невролог Эндокринолог Подиатр
Умение использовать метод определения флоры в раны	Специалист по инфекционным заболеваниям Хирург Перевязочная медсестра Физиотерапевт
Умение оценивать рану, степень инфекции и ишемии	Сосудистый хирург Подиатр Хирург Специалист по инфекционным заболеваниям Медсестра по лечению ран Физиотерапевт
Умение проводить хирургическую санацию и обработку раны, в зависимости от того, где находится пациент (в постели или на операционном столе)	Хирург-подиатр Хирург-ортопед Пластический хирург Хирург Сосудистый хирург
Умение инициировать и модифицировать культурально-специфическую и подходящую для пациента антибактериальную терапию	Лечащий врач Специалист по инфекционным заболеваниям Эндокринолог Сосудистый хирург Подиатр Хирург
Умение проводить реваскуляризацию	Сосудистый хирург Специалист по интервенционной радиологии/кардиологии
Умение проводить реконструкцию мягкой или костной ткани при деформации или дефектах	Хирург-подиатр Пластический хирург Хирург-ортопед Хирург
Умение осуществлять надлежащий послеоперационный мониторинг для снижения риска повторного образования язв и развития инфекции	Подиатр Медсестра по лечению ран

Наконец, необходимо составить планы по улучшению показателей и обращаться к ним каждый раз, когда показатели качества лечения не достигнуты. На Рисунке 12.3 показан пример, как такую систему можно применить к отслеживанию развития сосудистых заболеваний при СДС.

Роль команды. В 2005 году Всемирная организация здравоохранения и Международная федерация диабета объявили, что до 80% ампутаций, связанных с диабетом, можно предотвратить^{660, 661}. На данный момент единственным решением проблемы высоких ампутаций стало формирование мультидисциплинарных команд специалистов. На самом деле, мультидисциплинарные команды для профилактики ампутаций, вызванных диабетом, формировались еще в 1934 году, когда Эллиот Джослин (Elliot P. Joslin), эндокринолог из Бостона, создал свою команду для лечения диабетической гангрены⁶⁶².



Рис. 12.2. Схематический план, как организовывать лечение диабетической стопы в мультидисциплинарной команде.

В государственных больницах США за 2 года удалось снизить количество ампутаций на 72%. В медицинских центрах для ветеранов также значительно снизилось количество ампутаций нижних конечностей, что связано с рядом факторов, в том числе с работой специализированной команды

специалистов и созданием отдельной клиники для лечения пациентов высокой группы риска развития поражений стопы^{663, 664}. В военном госпитале количество ампутаций снизилось на 82% в результате проведения специальных мероприятий по сохранению нижней конечности⁶⁶⁵. Еще в одном отчете говорится об улучшении исходов, связанных с диабетической стопой в крупном академическом медицинском центре, благодаря формированию интегрированной междисциплинарной команды⁶⁶⁶. Несколько других исследований сообщают о том, что после того как в команде специалистов появился подиатр, снизилось количество ампутаций и значительно сократились расходы на лечение диабетической стопы^{641, 663, 667, 668}.

Роль команды специалистов, занимающихся сохранением нижней конечности, не ограничивается конкретной географической областью. Например, в Нидерландах исследователи сообщили о снижении количества ампутаций по всей стране на 34% после того, как была сформирована междисциплинарная команда врачей⁶⁶⁹. В Бразилии создание около 20 клиник с междисциплинарными командами врачей, специализирующихся на лечении поражений стопы, привело к улучшенному оказанию медицинских услуг в целом⁶⁷⁰. В Италии исследователи сообщили о снижении числа госпитализаций и ампутаций при диабетической стопе после создания междисциплинарной команды врачей^{670, 671}. В Испании благодаря работе междисциплинарной команды специалистов удалось сократить количество ампутаций в течение 3 лет⁶⁷². В Великобритании также отмечается снижение количества ампутаций и улучшенная организация лечения диабетической стопы после принятия междисциплинарного подхода и протоколов^{673, 674}. Наконец, в Финляндии снижение количества больших ампутаций было связано с повышенным интересом медицинского сообщества к вопросу о сохранении конечности и увеличением числа проводимых сосудистых процедур в дистальных отделах⁶⁷⁵. Последующее исследование показало снижение количества ампутаций и длительности пребывания в больнице после реорганизации стационарного лечения⁶⁷⁶.

Краткое обобщение. Научно-инновационные центры могут быть основаны на хорошо организованном командном подходе к лечению синдрома диабетической стопы, в частности, у пациентов с ХИУПК. Ключевая задача — создание интегрированной команды специалистов, чья основная цель будет заключаться в сохранении конечности. Структура такой команды будет зависеть в первую очередь от доступности специалистов и потребностей на локальном уровне. Для успешной работы научно-инновационного центра необходимо, чтобы специалисты обладали девятью важными навыками, перечисленными в Таблице 12.3.

Научно-инновационные центры опубликовали рекомендации, политики и процедуры для определения функции и степени участия каждого специалиста в процессе лечения. Не менее важно оценивать эффективность работы самого центра. Для этого необходимо установить цели обеспечения качества и использовать планы по улучшению работы для достижения поставленных целей.

Сканирование ЗПА при синдроме диабетической стопы

РУКОВОДСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: руководства общества сосудистых хирургов.*

РЕКОМЕНДАЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: специфические рекомендации, адаптированные к локальному опыту скрининга сосудистого заболевания.

ПОЛИТИКИ И ПРОЦЕДУРЫ: все пациенты с диабетом и язвами нижних конечностей проходят проверку на ЗПА (ЛПИ, ППИ или давление кожной перфузии). При положительных результатах пациента направляют к сосудистому специалисту.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА: 90% пациентов с язвами нижних конечностей и диабетом проходят скрининговую проверку.

УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ: если критерии обеспечения качества не соблюдены, то необходимо разработать план по совершенствованию помощи:

- Оценить исходы и определить влияние лечения;
- Определить, в каких случаях ухудшение вписывается в рамки допустимого;
- Переориентировать сотрудников на соблюдение рекомендаций клинической практики, политики и обеспечения качества;
- Провести переподготовку сотрудников по проведению скрининговых проверок и фиксации результатов;
- Через 3 месяца повторно оценить результат.

Рис. 12.3. Пример использования модели организованного лечения ЗПА при СДС.

Таблица 12.4. Оценка основных клинических исходов при хронической ишемии, угрожающей конечности (ХИУПК), и профилактика ампутации

Критерий обеспечения качества	Вычисление
Уровень сохранения конечности	Количество пациентов всего — количество больших ампутаций (АВК или АНК) Количество пациентов всего
Соотношение больших и малых ампутаций	Количество проведенных больших ампутаций (АВК или АНК) Количество операций с сохранением конечности
Процент заживления, все типы ран	Количество ран с заживлением Общее количество ран — паллиативное лечение
Процент излечения СДС	Количество случаев с излеченным СДС Общее количество СДС — паллиативное лечение
Среднее количество дней для заживления, все типы ран	Вычислить количество дней, которое требуется для заживления всех типов ран. Исключить пациентов с ампутацией и после паллиативного лечения.
Среднее количество дней для заживления, СДС	Вычислить количество дней, которое требуется для заживления СДС. Исключить пациентов с ампутацией и после паллиативного лечения.
Неинвазивное сосудистое обследование (НСО), СДС	Количество проведенных НСО Количество новых пациентов с СДС
Успех реваскуляризации, шунтирование	Количество пациентов, кому было проведено шунтирование — количество неэффективных шунтирований Количество пациентов после шунтирования
Успех реваскуляризации, эндоваскулярное вмешательство	Количество пациентов, кому было проведено эндоваскулярное вмешательство, — количество неэффективных эндоваскулярных вмешательств Количество пациентов после эндоваскулярного вмешательства
Паллиативное лечение проводится у пациентов, для которых излечение не является целью лечения, то есть это пациенты с терминальной стадией заболевания и пациенты хосписов.	

13. ГЛОБАЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ХИУПК

В предыдущих разделах этого руководства были даны рекомендации, касающиеся диагностики и лечения ХИУПК на основании данных, опубликованных в рецензируемых журналах, а также отмечено, какие данные пока не получили консенсусного экспертного мнения. Сосудистые специалисты в области ХИУПК помогают пациентам из самых разных стран и культур и работают в разных условиях. Большинство сосудистых специалистов стараются следить за всеми изменениями в доказательной базе, и в этом им помогают современные системы информационных технологий. Однако большинство публикаций по ХИУПК написаны на английском языке, и данные в этих публикациях относятся, преимущественно, к нескольким странам с высокими доходами (страны Западной Европы, Северной Америки, Японии), где наблюдается хорошая ресурсобеспеченность и высокий уровень развития социальной системы и системы здравоохранения, а также инфраструктуры клинических исследований. Конечно, далеко не все сосудистые специалисты, занимающиеся лечением пациентов с ХИУПК, работают в

таких благоприятных условиях. Очень часто такие специалисты вынуждены адаптировать иностранные научно обоснованные рекомендации к своей ситуации, чтобы обеспечить наилучшее возможное лечение с использованием доступных ресурсов. Авторы МРСЗ прекрасно это осознают, особенно то, что некоторые рекомендации, скорее всего, останутся лишь теорией для многих сосудистых специалистов, работающих в самых разных условиях и разных странах. В связи с этим, авторы руководства предположили, что будет целесообразно изучить, как проводится лечение ХИУПК в более широкой перспективе. Для этого мы разослали опросник сосудистым специалистам ($n = 50$), работающим в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов, в котором содержались пункты, касающиеся проявления, диагностики и лечения ХИУПК. Этот раздел будет посвящен описанию ответов, которые мы получили ($n=22$), подкрепленные опубликованными местными (региональными) данными. Авторы и координационный комитет МРСЗ выражают благодарность всем тем, кто предоставил свои ответы (Таблица 13.1).

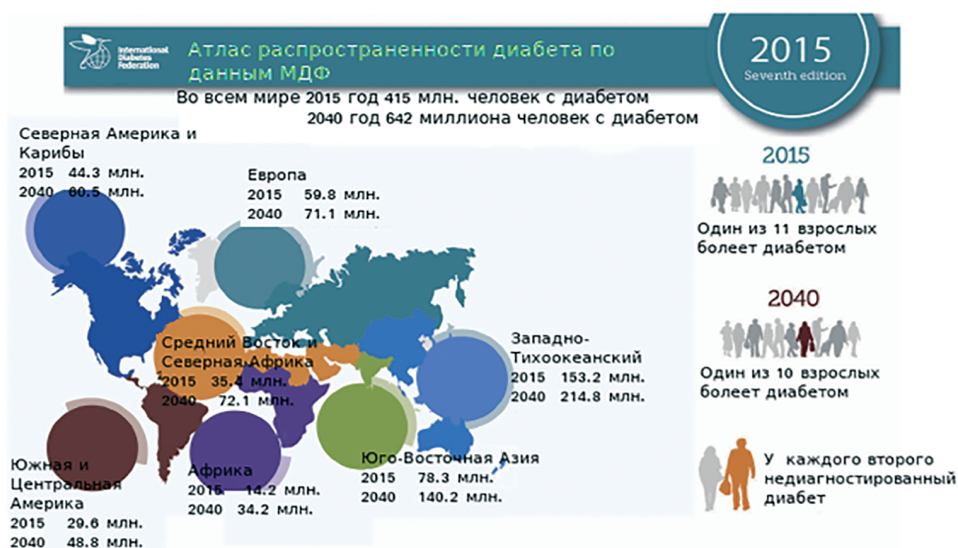


Рис. 13.1 Атлас распространенности диабета во всем мире от Международной диабетической федерации.

Табл. 13.1 Авторы

Аргентина	Д-р Juan Esteban Paolini	Президент Аргентинской ассоциации ангиологов и кардиоваскулярных хирургов
Бразилия	Д-р Tulio Pinho Navarro	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Белу-Оризонти
Китай	Д-р Jinsong Wang	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Гуачжоу, Гуандун
Колумбия	Д-р Alberto Munoz	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Богота, Генеральный секретарь Латиноамериканского общества сосудистых хирургов и ангиологов
Коста-Рика	Д-р Roger Jimenez Juarez	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Сан-Хосе
Куба	Д-р Alejandro Hernandez Seara	Национальный институт ангиологии и сосудистой хирургии, Гавана
Эквадор	Д-р Victor Hugo Jaramillo Vergara	Заведующий отделением сосудистой хирургии, госпиталь Карлос Андраде Марин, Кито
Сальвадор	Д-р Andres Reynaldo Hernandez Morales	Заведующий сосудистым отделением, социального института Сальвадора
Индия	Д-р Varinder Bedi	Заведующий отделением сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Больница Гангарам, Дели
Индия	Д-р P. C. Gupta	Заведующий отделением сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Хайдпур
Индия	Д-р Kalkunte R. Suresh	Институт сосудистых исследований, Бангалор
Япония	Д-р Tetsuro Miyata	Профессор, сосудистый и эндоваскулярный хирург, Токио
Малайзия	Д-р Yew Pung Leong	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Сосудистый центр, Медицинский центр Куала-Лумпур
Мексико	Д-р José Antonio Muñoz Prado	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Чианапа
Новая Зеландия	Д-р Thodur Vasudevan	Сосудистый хирург: Заведующий сосудистым отделением, Вайкато госпиталь, Гамильтон
Парагвай	Д-р Agustin Saldivar Orrego	Президент Парагвайского общества ангиологов и сосудистых хирургов
Перу	Д-р Fernando Batista Sanchez	Сосудистый и эндоваскулярный хирург, Лима
Южная Африка	Д-р Martin Veller	Декан факультета медицинских наук, Университета Витватерсранда, Йоханнесбург
Испания	Д-р Melina Vega de Ceniga	Консультант, сосудистый и эндоваскулярный хирург
Шри-Ланка	Д-р Mandika Wijeyaratne	Консультант сосудистый хирург, Коломбо
Танзания	Д-р Zulfiqarali G. Abbas	Консультант, Дар-Эс-Самам, начальник пан-африканской группы диабетической стопы, Вице-президент интернационального общества диабетической стопы
Уругвай	Marcelo Diamant	Президент Латиноамериканской ассоциации сосудистой хирургии и ангиологии

Хотя качество предоставленной информации не всегда высокого уровня с эпидемиологической точки зрения, на основании ответов опросника стали очевидны глобальные проблемы. Особенно подчеркивается срочная необходимость в более качественных данных по ХИУПК и лечению этого заболевания в разных странах мира. Большинство ответов было получено из Латинской Америки, Азии и Африки, поэтому обсуждаемые здесь проблемы могут не отражать ситуацию, сложившуюся в других странах.

Определение и классификация. Клинические критерии, анализ анамнеза и обследование остаются основными аспектами диагностики ХИУПК во всем мире, а сопутствующее измерение гемодинамических параметров и перфузии используется далеко не везде. Оценка показателей ЛПИ применялась только одним респондентом. Несмотря на то, что все респонденты регулярно имеют дело с диабетической ангиопатией и признают, что показаний ЛД недостаточно, только два респондента измеряют показатели ПД. Никто из респондентов на регуляр-

ной основе не измеряет ТсРО2. Все респонденты (кроме одного, который пользуется исключительно системой Wifl) пользуются либо классификацией Фонтена, либо Рутерфорда для определения степени поражения. Примерно одна треть респондентов ответили, что используют Wifl как дополнение к другой системе классификации. Таким образом, можно сделать вывод, что специалисты в разных странах не придерживаются какого-либо одного определения ХИУПК или одной системы классификации.

Эпидемиология и факторы риска. Хотя точные эпидемиологические данные по конкретной стране недостаточны, практически не возникает сомнений в высокой заболеваемости СД во всем мире (Рис. 13.1). Учитывая то, что растет количество курящих людей и население планеты стареет, это приводит к значительному повышению уровня заболеваемости ХИУПК и ампутаций, особенно в странах со средним и низким доходом⁶⁷⁷.

Все респонденты эндоваскулярные хирурги В 2013 году Фоукс (Fowkes) и соавторы провели метаанализ 34 исследований и сравнили заболеваемость и факторы риска в странах с высоким и средним, и низким уровнем доходов. Подробнее об этом говорится в Разделе 2, но стоит еще раз вспомнить ключевые данные. Авторы пришли к выводу, что «во всем мире 202 миллиона человек в 2010 году имели ЗПА, 69,7% из которых проживали в странах со средним и низким уровнем доходов, в том числе 54.8 миллионов в Юго-Восточной Азии и 45.9 миллионов в Западно-Тихоокеанском регионе. За прошедшее десятилетие количество лиц в ЗПА увеличилось на 28.7% в странах со средним и низким уровнем доходов и на 13.1% в странах с высоким уровнем доходов. Стоит отметить, что в процентном выражении заболеваемость ЗПА выше у женщин, чем у мужчин в странах со средним и низким уровнем доходов, и наоборот, в странах с высоким доходом». Увеличение заболеваемости ЗПА наблюдается среди женщин и среди молодых пациентов, что вызывает особые опасения (Таблица 13.2).

Таблица 13.2. Оценочное количество людей с ЗПА

Возраст, в годах	Изменения в %, 2000-2010		
	СВД	ССНД	Глобально
25-29	3.02	11.91	10.34
30-34	-1.52	7.62	5.82
35-39	-4.12	22.49	16.19
40-44	-3.28	32.05	22.59
45-49	7.14	25.83	20.51
50-54	12.15	42.40	32.37
55-59	31.31	55.53	47.49
60-64	16.85	29.90	25.06
65-69	4.90	29.73	14.35
70-74	8.02	41.36	20.05
75-79	11.68	45.77	26.75
80-84	51.98	47.86	48.92
85-89	34.80	58.82	39.84
≥90	37.22	28.67	44.09
Всего	13.08		23.51

СВД — страны с высоким уровнем доходов, ССНД — страны со средним и низким уровнем доходов

Мы обладаем небольшим количеством данных по заболеваемости ЗПА и ХИУПК в странах со средним и низким уровнем доходов. Эпидемиологические данные из крупных регионов также отсутствуют, но существуют обновленные данные, представленные в табличном виде, отражающие заболеваемость ЗПА среди диабетиков в странах Африки к югу от Сахары (Таблица 13.3).

Таблица 13.3. Заболеваемость (%) ЗПА при диабете

Страна	1990-2000	2000-2010	2010
Бенин	Нет данных	Нет данных	42
Эфиопия	11.6	Нет данных	Нет данных
Кот-д'Ивуар	Нет данных	Нет данных	22
Малави	15	Нет данных	Нет данных
Нигерия	Нет данных	54	52
Южная Африка	10.2	8.2	30
Судан	10	Нет данных	Нет данных
Танзания	12.5	21	26
Уганда	Нет данных	Нет данных	39
Замбия	Нет данных	Нет данных	41

Так как надежные эпидемиологические данные отсутствуют, последние оценки заболеваемости ХИУПК были основаны на демографических и других доступных данных. В результате выяснилось, что заболевание затронуло от 20 до 40 миллионов человек. Примерно две трети проживают в

странах со средним и низким уровнем доходов. К сожалению, трудно найти подтверждающие задокументированные данные в рецензируемых журналах.

Согласно ответам респондентов на опросник, факторы риска развития ХИУПК вполне ожидаемы, при этом главной причиной является СД. По данным респондентов, заболеваемость варьирует от 40% до 90%. Любопытный факт: национальная традиция ходить босиком или отсутствие подходящей обуви представляет собой серьезную проблему в некоторых странах. Примерно 60%-80% всех пациентов с ЗПА, по данным респондентов, имели ХИУПК. Средний возраст пациентов составил около 65 лет и примерно 70% пациентов составляли мужчины. Большинство респондентов сообщили, что у 70%-100% пациентов также была потеря ткани; в трех странах этот показатель составил <50%. Первичная ампутация была проведена 10%-40% пациентов с ХИУПК, в основном это было вызвано поздней госпитализацией и отсутствием направления к соответствующему специалисту (25%-90%). Только в двух странах уровень первичной ампутации составил <10%. Уровень постпроцедурной ампутации составил примерно 5%-10%, но в двух странах показатели были значительно выше (60%-70%) из-за поздней госпитализации или тяжелого течения заболевания.

Диагностика. Дуплексное сканирование, по всей видимости, является универсальным методом визуализации, но три респондента ответили, что предпочитают применять другие методы визуализации. Только пять респондентов использовали ЦСА в качестве первоначального метода визуализации. Остальные респонденты примерно одинаково выбирали МР-ангиографию или КТ-ангиографию. Для пациентов с почечной недостаточностью большинство респондентов выбирали ЦСА. При этом половина предпочитала использование йодсодержащих контрастных веществ и соответствующую защиту почек, а другая половина склонялась к СО₂-ангиографии. Два респондента практиковали только неинвазивные методы у таких пациентов.

Лекарственное и неинвазивное лечение (с реваскуляризацией и без нее). Респонденты сообщали о широком применении антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов. ИАПФ, вазоактивные препараты (цилостазол и пентоксифиллин) и антикоагулянты использовались селективно. Простаноиды и сосудорасширяющие средства применялись некоторыми респондентами в качестве вспомогательных средств при реваскуляризации, а также в случае с нереконструируемым поражением. Использование переменной пневмокомпрессии, ГБО и стимуляции спинного мозга не распространено. Треть респондентов проводили поясничную симпатэктомию, возможно, у пациентов с болезнью Бюргера (не уточнено).

Анатомическая классификация, стратификация риска и прогностические факторы сохранения конечности. На вопрос «Насколько вы удовлетворены существующей системой?» практически все ответили «вполне удовлетворены». Интересно, что только шесть респондентов прибегали к TASC, чтобы унифицировать решение о стратегии реваскуляризации и лечебных процедурах для пациентов с ХИУПК. Отмечается активная поддержка нового подхода к стратификации риска для пациента и конечности и поддержка новой анатомической системы классификации.

Реваскуляризация. Хотя в последнее время наблюдается тенденция к эндоваскулярным вмешательствам, в ответах респондентов видна большая разница в использовании тактик лечения. Использование эндоваскулярного вмешательства и шунтирования варьирует от 5% до 80%. Все респонденты согласились, что предпочтительным кондуитом для шунтирования выше колена и ниже колена является аутовена. Шунтирование выше колена с протезом применяется селективно, и никто из респондентов не применяет этот метод для дистального шунтирования. Никто из респондентов не применяет на регулярной основе стентирование бедренно-подколенного сегмента, а эндоваскулярные альтернативы (баллонная ангиопластика, стенти-

рование обычными стентами, баллонными катетерами с лекарственным покрытием) используются селективно. Баллонная ангиопластика предпочтительна для эндоваскулярных вмешательств на конечных ветвях подколенной артерии. Четыре респондента селективно применяют стентирование баллонными катетерами с лекарственным покрытием, но никто не поддерживает стентирование при проведении процедур ниже колена.

Постпроцедурное и последующее наблюдение. Все респонденты ответили, что следуют протоколам последующего наблюдения, разработанным для пациентов, которым была проведена интраингвинальная реваскуляризация. Наблюдение всех пациентов (после хирургического и эндоваскулярного вмешательства) ведут каждые 3 месяца в течение одного года и затем наблюдение продолжается в разные интервалы времени. Клиническая оценка и ЛПИ — основные показатели наблюдения. Использование неинвазивных методов (измерение пульсового наполнения, дуплексное сканирование) варьирует. Протоколы для венозного шунтирования и шунтирования с протезом стандартизированы на основании доступных данных в небольшом количестве медицинских учреждений. Подходы к выявлению поражений в период наблюдения также отличаются, но в основном специалисты полагаются на симптомы пациентов, нежели на результаты физиологического тестирования. Постпроцедурная лекарственная терапия, например, с применением антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов соответствует текущим опубликованным рекомендациям. Так как у большинства пациентов с ХИУПК также присутствуют раны, практически все медицинские учреждения предоставляют интенсивный уход за раной, при этом участие в процессе принимает мультидисциплинарная команда специалистов. Практически все респонденты согласились, что инфицирование раны является важным определяющим фактором исхода реваскуляризации и возможной причиной ампутации, даже если реваскуляризация была проведена успешно.

Экономические аспекты. ХИУПК оказывает серьезное негативное экономическое влияние на пациентов, их семьи и население в целом, но особенно это сказывается на странах со средним и низким уровнем доходов. Хотя эти страны географически расположены довольно близко друг к другу, разница между средним и низким доходом значительная и не всегда можно точно определить уровень доходов той или иной страны. Кроме того, внутри самих стран со средним и низким уровнем доходов отмечается неравенство. Респонденты сообщают, что большинство пациентов с ХИУПК (30%-90%) происходят из бедной социально-экономической группы. Следующие данные были получены от Индийского национального агентства выборочных обследований, и они отражают ситуацию с ХИУПК во многих странах со средним и низким уровнем доходов⁶⁷⁸:

1. Только 18% городского населения и 14% сельского населения получили медицинское страхование.
2. Расходы правительства на здравоохранение составляют <2% от валового внутреннего продукта.
3. Люди в деревнях в основном зависят от «доходов домохозяйства или сбережений» (68%) и «заемных средств» (25%), чтобы оплатить пребывание в больнице.
4. Около 1% бедного сельского населения вынуждены продавать свое имущество, чтобы покрыть расходы на здоровье и >5% обращаются за помощью к друзьям и родственникам. Эти данные совпадают с результатами более ранних исследований, которые показывают, что миллионы людей каждый год оказываются за чертой бедности из-за расходов на здоровье и что такие расходы являются одной из основных причин задолженности среди бедного населения.
5. В городах люди больше полагаются на свой личный доход или на сбережения (75%), чем на заемные средства (18%), чтобы оплатить свое лечение. Результаты предыдущих исследований неизменно показывали, что в Индии одна из самых приватизированных систем здравоохранения в мире, где большая часть медицинских расходов оплачивается из собственных средств.

В Индии стоимость шунтирования конечных ветвей подколенной артерии составляет от 1500 до 3000 долларов США. Стоимость баллонной ангиопластики примерно такая же. Стентирование или использование баллонных катетеров с лекарственным покрытием это еще дополнительно 500-1000 долларов США, а уход за раной обойдется как минимум в \$500. Большинство пациентов с ХИУПК не могут позволить себе такие расходы. Важно, что эти расходы связаны с повторным использованием одноразовых устройств, таких как интродьюсеры, баллонные катетеры и проводники. Без этого стоимость лечения увеличилась бы на 50%, и намного меньше пациентов, особенно среди бедного населения, смогли бы позволить себе лечение, что привело бы к увеличению уровня смертности и потерям конечностей. Повторное использование одноразовых устройств (не только сосудистых) — это распространенная практика в Азии, Африке, Латинской Америке и странах Восточной Европы. Надлежащий контроль этой практики очень важен для уменьшения рисков для пациента⁶⁷⁹.

Краткий обзор глобальных перспектив.

На основании ответов респондентов и опубликованных и неопубликованных данных, мы пришли к следующим выводам:

1. ХИУПК — это серьезная глобальная проблема, особенно в странах со средним и низким уровнем доходов, где заболеваемость среди женщин намного выше, чем у мужчин.
2. Диабет и неконтролируемое курение — основные причины развития ХИУПК во всем мире.
3. Хотя сосудистые специалисты стараются работать, используя данные доказательной базы, экономические и социальные ограничения вынуждают их адаптировать подходы к лечению ХИУПК в зависимости от среды, в которой они работают.
4. ХИУПК и синдром диабетической стопы ассоциированы с высоким уровнем ампутации в странах со средним и низким уровнем доходов, что связано с задержкой госпитализации и несвоевременным направлением пациента к соответствующему специалисту. Это также объяс-

няется тем, что не все пациенты имеют доступ к услугам здравоохранения.

5. Экономические факторы влияют на принятие новых сосудистых технологий, а такие практические аспекты, как переработка одноразовых медицинских устройств, требует контроля с позиции общественного здравоохранения.
6. Несколько стран ведут национальные регистры или другие базы данных по ХИУПК.
7. В большинстве стран отсутствует стандартизированный подход к лечению ХИУПК, а лечебные практики значительно отличаются даже внутри одного региона.
8. В большинстве стран отсутствуют организованные сосудистые общества, где специалисты могли бы делиться лучшими практиками и результатами исследований.

Распространение и внедрение. Большое количество сосудистых специалистов со всего мира внесли свой вклад в написание этого MPC3, и благодаря международному участию специалистов данное руководство отличается от всех предыдущих консенсусных документов. Авторы руководства надеются, что парадигмы и инструменты, такие как Wifi, PLAN и GLASS, удовлетворяют потребности сосудистых специалистов в разных странах мира. Мы выражаем эту надежду на основании ответов респондентов, которым мы рассылали наш опросник. Некоторые рекомендации в руководстве будут неприменимы в странах со средним и низким уровнем доходов. Следовательно, MPC3 не стоит рассматривать как жесткий глобальный «стандарт лечения». После публикации будет очень важно распространить MPC3 как можно быстрее и как можно в большем количестве стран через различные каналы. Это необходимо для получения валидации и обратной связи от глобального сообщества сосудистых специалистов. Распространение руководства будет обеспечено через публикацию полной версии MPC3, в качестве дополнения к Журналу сосудистой хирургии и Европейскому журналу сосудистой и эндоваскулярной хирургии; публикацию выдержек с рекомендациями в других журналах на разных языках; презентацию руководства на конференциях и в свободном доступе онлайн на сайтах профессиональных сообществ.

ДОПОЛНЕНИЕ

Так как это руководство вышло в печать (в апреле 2019 года), то встал вопрос о безопасности катетеров с покрытием паклитакселом для лечения ЗПА. Координационный комитет МРСЗ признает важность этого вопроса для сосудистого сообщества, поэтому единогласно одобряет заявление ниже. Учитывая ограничения по времени, это заявление не смогли просмотреть все члены группы МРСЗ. Это заявление было одобрено тремя главными спонсирующими обществами (ESVS, SVS, WFVS).

ЗАЯВЛЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ КАТЕТЕРОВ С ПОКРЫТИЕМ ПАКЛИТАКСЕЛОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗПА

Недавно возник вопрос о безопасности катетеров с покрытием паклитакселом (СПП) для лечения ЗПА. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, посвященных использованию таких катетеров в бедренных и/или подколенных артериях, показал повышенный уровень смертности через два года и ранее среди пациентов, которым был установлен СПП,

по сравнению с контрольной группой⁶⁸⁰. В эти исследования включали пациентов с перемежающейся хромотой и небольшое количество пациентов (11%) с ХИУПК. Контролирующие органы и другие независимые группы прилагают все усилия, чтобы прояснить валидность этих наблюдений. Пока FDA рекомендует с осторожностью применять СПП для лечения ЗПА.

Координационный комитет МРСЗ полагает, что риски и пользу разных тактик лечения ХИУПК, в том числе устройства с лекарственным покрытием, необходимо изучать в рамках контролируемых проспективных исследований с включением популяции с ХИУПК.

Такие исследования должны включать информированное согласие испытуемых, в том числе относительно повышенного риска смертности, а последующее наблюдение должно осуществляться не менее 2 лет. Мы полагаем, что в реальных условиях необходимо подходить с осторожностью к использованию таких устройств для лечения пациентов с ХИУПК, учитывая, что их польза и риски точно не определены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
2. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, et al. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg* 2013;57:1471-9. 1480.e1-3; discussion: 1479-80.
3. Goodney PP, Travis LL, Brooke BS, DeMartino RR, Goodman DC, Fisher ES, et al. Relationship between regional spending on vascular care and amputation rate. *JAMA Surg* 2014;149:34-42.
4. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, Undavalli C, Wang Z, Elamin MB, et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:1330-9.e13.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:1642-51.e3.
6. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, Undavalli C, Wang Z, Elamin MB, et al. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;63:244-53.e11.
7. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2018;68:624-33.
8. Murad MH. Clinical practice guidelines: a primer on development and dissemination. *Mayo Clin Proc* 2017;92:423-33.
9. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol* 2016;80:3-7.
10. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220-34.e1-2.
11. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): the TASC Steering Committee. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:611-25.
12. Bollinger A, Breddin K, Hess H, Heystraten FM, Kollath J, Konttila A, et al. Semiquantitative assessment of lower limb atherosclerosis from routine angiographic images. *Atherosclerosis* 1981;38:339-46.
13. Menard MT, Farber A, Assmann SF, Choudhry NK, Conte MS, Creager MA, et al. Design and rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003219.

14. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate C, Grant M, Patel S, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg-2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:11.
15. Hunt BD, Popplewell MA, Davies H, Meecham L, Jarrett H, Bate C, et al. Balloon versus Stenting in severe Ischaemia of the Leg-3 (BASIL-3): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:224.
16. de Graaff JC, Ubbink DT, Legemate DA, Tijssen JC, Jacobs MJ. Evaluation of toe pressure and transcutaneous oxygen measurements in management of chronic critical leg ischemia: a diagnostic randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2003;38:528-34.
17. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Frittridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl 1):128-35.
18. Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elrajah T, Tsapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg* 2016;63:29S-36S.e2.
19. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:391-8.
20. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med* 2010;15:361-9.
21. 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;48:1197-203.
22. Salaun P, Desormais I, Lapebie FX, Riviere AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of ankle pressure, systolic toe pressure, and transcutaneous oxygen pressure to predict major amputation after 1 year in the COPART cohort. *Angiology* 2018. 3319718793566.
23. Shirasu T, Hoshina K, Akagi D, Miyahara T, Yamamoto K, Watanabe T. Pulse volume recordings to identify falsely elevated ankle brachial index. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24:517-22.
24. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Puggioni A, Shiferson A, Tran V, et al. Limitations of and lessons learned from clinical experience of 1,020 duplex arteriography. *Vascular* 2008;16:147-53.
25. Larch E, Minar E, Ahmadi R, Schnurer G, Schneider B, Stumpfien A, et al. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with anterograde intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 1997;25:629-36.
26. Adriaensens ME, Kock MC, Stijnen T, van Sambeek MR, van Urk H, Pattynama PM, et al. Peripheral arterial disease: therapeutic confidence of CT versus digital subtraction angiography and effects on additional imaging recommendations. *Radiology* 2004;233:385-91.
27. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Schutzer R, Yorkovich W, et al. A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography, and duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization. *Ann Vasc Surg* 2004;18:294-301.
28. Collins R, Cranney G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11. iii-iv, xi-xiii, 1-184.
29. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-24.
30. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:91-5.
31. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevac WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014;60:1565-71.
32. Faglia E, Clerici G, Scatena A, Caminiti M, Curci V, Morabito A, et al. Effectiveness of combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in reducing mortality in diabetic patients with critical limb ischemia: an observational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:292-7.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
34. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
36. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
37. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
38. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
39. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000123.
40. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
41. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139.
42. Aung PP, Maxwell HC, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
43. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-15.
44. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:47-54.
45. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
46. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VERapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;55:48-53.
47. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
48. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG, et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35-74 years: the Cardiovascular Disease Policy Model. *Hypertension* 2016;68:88-96.

49. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
50. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
51. van Dieren S, Kengne AP, Chalmers J, Beulens JW, Davis TM, Fulcher G, et al. Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes—the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:426-32.
52. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777-803.
53. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S55-64.
54. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
55. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol* 1998;53:342-4.
56. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010;254: 261-9.
57. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
58. Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S. Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:75-81.
59. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Gossios TD, Gioulema O, Anagnostis P, et al. The impact of smoking on cardiovascular outcomes and comorbidities in statin-treated patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of the GREACE study. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:779-84.
60. Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, Hillis GS, Harrap S, Neal B, et al. The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open* 2016;6:e009668.
61. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J* 2011;75:2885-92.
62. Newhall K, Suckow B, Spangler E, Brooke BS, Schanzer A, Tan TW, et al. Impact and duration of brief surgeon-delivered smoking cessation advice on attitudes regarding nicotine dependence and tobacco harms for patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg* 2017;38:113-21.
63. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylonen K, Lepantalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finn-vasc registry study. *World J Surg* 2007;31:217-25; discussion: 226-7.
64. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg* 2008;48:1464-71.
65. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51(Suppl):52S-68S.
66. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1186-95.
67. Simons JP, Goodney PP, Flahive J, Hoel AW, Hallett JW, Kraiss LW, et al. A comparative evaluation of risk-adjustment models for benchmarking amputation-free survival after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2016;63: 990-7.
68. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg* 2014;60:1535-41.
69. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg* 2015;61:939-44.
70. Causey MW, Ahmed A, Wu B, Gasper WJ, Reyzelman A, Vartanian SM, et al. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg* 2016;63: 1563-73.e2.
71. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Meng Y, Wyers MC, Hamdan AD, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;64: 616-22.
72. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg* 2017;66: 488-98.e2.
73. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26:1879-82.
74. Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. *Wound Repair Regen* 2008;16:19-22.
75. Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW Jr, Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care* 2008;31:26-9.
76. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010;56:44-50.

77. Seeger JM, Schmidt JH, Flynn TC. Preoperative saphenous and cephalic vein mapping as an adjunct to reconstructive arterial surgery. *Ann Surg* 1987;205:733-9.
78. Wengertter KR, Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, Rivers SP. Influence of vein size (diameter) on infrapopliteal reversed vein graft patency. *J Vasc Surg* 1990;11:525-31.
79. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Belkin M, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007;46:1180-90; discussion: 1190.
80. Harward TR, Ingegno MD, Carlton L, Flynn TC, Seeger JM. Limb-threatening ischemia due to multilevel arterial occlusive disease. Simultaneous or staged inflow/outflow revascularization. *Ann Surg* 1995;221:498-503; discussion: 503-6.
81. Zukauskas G, Ulevicius H, Triponis V. Sequential aortofemoropopliteal/distal bypass for treatment of critical lower-limb ischaemia. *Cardiovasc Surg* 1995;3:671-8.
82. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:1376-83.
83. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011;53:1728-37.
84. DeLoose K, Bosiers M, Callaert J, Verbist J, Vermassen F, Scheinert D, et al. Primary stenting is nowadays the gold standard treatment for TASC II A & B iliac lesions: the definitive MISAGO 1-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017;58:416-21.
85. Ricco JB, Probst H. Long-term results of a multicenter randomized study on direct versus crossover bypass for unilateral iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008;47:45-53; discussion: 53-4.
86. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460-71.
87. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443-55.
88. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, Lamuraglia GM, Chung TK, Cambria RP. Common femoral artery occlusive disease: contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;48:872-7.
89. Ballotta E, Gruppo M, Mazzalai F, Da Giau G. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: an 8-year single-center prospective study. *Surgery* 2010;147:268-74.
90. Chang RW, Goodney PP, Baek JH, Nolan BW, Rzcudlo EM, Powell RJ. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008;48:362-7.
91. Baumann F, Ruch M, Willenberg T, Dick F, Do DD, Keo HH, et al. Endovascular treatment of common femoral artery obstructions. *J Vasc Surg* 2011;53:1000-6.
92. Bonvini RF, Rastan A, Sixt S, Noory E, Schwarz T, Frank U, et al. Endovascular treatment of common femoral artery disease: medium-term outcomes of 360 consecutive procedures. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:792-8.
93. Gouëffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, Rosset E, Favre JP, Salomon du Mont L, et al. Stenting or surgery for de novo common femoral artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1344-54.
94. Siracuse JJ, Van Orden K, Kalish JA, Eslami MH, Schermerhorn ML, Patel VI, et al. Endovascular treatment of the common femoral artery in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2017;65:1039-46.
95. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, Koya A, Akasaka N, Sasajima T. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:322-8.
96. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JC, Lepantalo MJ, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2013;58:814-26.
97. Biancari F, Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:517-22.
98. Chae KJ, Shin JY. Is angiosome-targeted angioplasty effective for limb salvage and wound healing in diabetic foot? A meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0159523.
99. Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2017;65:1208-19.e1.
100. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354:1879-88.
101. Saxon RR, Dake MD, Volgelzang RL, Katzen BT, Becker GJ. Randomized, multicenter study comparing expanded polytetrafluoroethylene-covered endoprosthesis placement with percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:823-32.
102. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:495-504.
103. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:145-53.
104. Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM. Contribution of routine intraoperative completion arteriography to early infringuinal bypass patency. *Am J Surg* 1992;164:506-10; discussion: 510-1.
105. Bandyk DF, Mills JL, Gahtan V, Esses GE. Intraoperative duplex scanning of arterial reconstructions: fate of repaired and unrepaired defects. *J Vasc Surg* 1994;20:426-32; discussion: 432-3.
106. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004001.
107. Karanth VK, Karanth TK, Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD011519.
108. Vietto V, Franco JV, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD006544.
109. Smith FB, Bradbury A, Fowkes G. Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002070.
110. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD004123.
111. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. Effectiveness of interventions

- to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl 1):154-68.
112. Santema KT, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ, Reekers JA, van Dortmont LM, Oomen A, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:112-9.
 113. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:775-83.
 114. Elsherif M, Tawfik W, Canning P, Hynes N, Sultan S. Quality of time spent without symptoms of disease or toxicity of treatment for transmetatarsal amputation versus digital amputation in diabetic patients with digital gangrene. *Vascular* 2018;26:142-50.
 115. Aziz H, Branco BC, Braun J, Hughes JD, Goshima KR, Trinidad-Hernandez M, et al. The influence of do-not-resuscitate status on the outcomes of patients undergoing emergency vascular operations. *J Vasc Surg* 2015;61:1538-42.
 116. Siracuse JJ, Jones DW, Meltzer EC, Graham AR, Salzler GG, Connolly PH, et al. Impact of "do not resuscitate" status on the outcome of major vascular surgical procedures. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1339-45.
 117. Reed AB, Delvecchio C, Giglia JS. Major lower extremity amputation after multiple revascularizations: was it worth it? *Ann Vasc Surg* 2008;22:335-40.
 118. Rollins DL, Towne JB, Bernhard VM, Baum PL. Isolated profundaplasty for limb salvage. *J Vasc Surg* 1985;2:585-90.
 119. Miksic K, Novak B. Profunda femoris revascularization in limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986;27:544-52.
 120. Ayoub MM, Solis MM, Rogers JJ, Dalton ML. Thru-knee amputation: the operation of choice for non-ambulatory patients. *Am Surg* 1993;59:619-23.
 121. Taylor SM, Kalbaugh CA, Cass AL, Buzzell NM, Daly CA, Cull DL, et al. "Successful outcome" after below-knee amputation: an objective definition and influence of clinical variables. *Am Surg* 2008;74:607-12; discussion: 612-3.
 122. Webster JB, Hakimi KN, Czerniecki JM. Prosthetic fitting, use, and satisfaction following lower-limb amputation: a prospective study. *J Rehabil Res Dev* 2012;49:1493.
 123. Bradley L, Kirker S. Secondary prevention of arteriosclerosis in lower limb vascular amputees: a missed opportunity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:491-3.
 124. Glaser JD, Bensley RP, Hurks R, Dahlberg S, Hamdan AD, Wyers MC, et al. Fate of the contralateral limb after lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2013;58:1571-7.e1.
 125. Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, Liao JK, et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg* 2004;39:1178-85.
 126. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;39:357-65.
 127. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000535.
 128. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
 129. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, Stone DH, Kalish J, DeMartino RR, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *J Vasc Surg* 2015;61:126-33.
 130. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:341-7.
 131. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;42:67-74.
 132. Belch JJ, Dormandy J. CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-33. e1-e2.
 133. Gassman AA, Degner BC, Al-Nouri O, Philippi L, Hersherberger R, Halandras P, et al. Aspirin usage is associated with improved prosthetic infrainguinal bypass graft patency. *Vascular* 2014;22:105-11.
 134. Cassar K, Ford I, Greaves M, Bachoo P, Brittenden J. Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *Br J Surg* 2005;92:159-65.
 135. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 136. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol* 2012;22:1998-2006.
 137. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Reiser MF, Claussen CD, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2013;20:699-706.
 138. Mills JL Sr, Wixon CL, James DC, Devine J, Westerband A, Hughes JD. The natural history of intermediate and critical vein graft stenosis: recommendations for continued surveillance or repair. *J Vasc Surg* 2001;33:273-8; discussion: 278-80.
 139. Landry GJ, Moneta GL, Taylor LM, Edwards JM, Yeager RA, Porter JM. Long-term outcome of revised lower-extremity bypass grafts. *J Vasc Surg* 2002;35:56-63.
 140. Nguyen LL, Conte MS, Menard MT, Gravereaux EC, Chew DK, Donaldson MC, et al. Infrainguinal vein bypass graft revision: factors affecting long-term outcome. *J Vasc Surg* 2004;40:916-23.
 141. Bui TD, Mills JL Sr, Ihnat DM, Gruessner AC, Goshima KR, Hughes JD. The natural history of duplex-detected stenosis after femoropopliteal endovascular therapy suggests questionable clinical utility of routine duplex surveillance. *J Vasc Surg* 2012;55:346-52.
 142. Humphries MD, Pevec WC, Laird JR, Yeo KK, Hedayati N, Dawson DL. Early duplex scanning after infrainguinal endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2011;53:353-8.
 143. Elraiyah T, Trutsky G, Domecq JP, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016;63(Suppl):59S-68S.e1-2.
 144. Bell P. The definition of critical ischaemia of a limb. *Br J Surg* 1982;69:S2.
 145. Thompson MM, Sayers RD, Varty K, Reid A, London NJ, Bell PR. Chronic critical leg ischaemia must be redefined. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:420-6.

146. Hafner J, Schaad I, Schneider E, Seifert B, Burg G, Cassina PC. Leg ulcers in peripheral arterial disease (arterial leg ulcers): impaired wound healing above the threshold of chronic critical limb ischemia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1001-8.
147. Fontaine R, Kim M, Kiency R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta* 1954;21:499-533.
148. Meggitt B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med* 1976;16:227-32.
149. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2:64-122.
150. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation* 1991;84(Suppl):I1-26.
151. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-38.
152. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-9.
153. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of diabetic foot ulcers: the S(AD) SAD system. *Diabetic Foot* 1999;2:123-6.
154. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(Pt 2):S1-296.
155. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(Suppl 1):S90-5.
156. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
157. Martinez-De Jesus FR. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2010;9:74-83.
158. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
159. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
160. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg* 2010;51(Suppl):185-31S.
161. Shishehbor MH, Hammad TA, Zeller T, Baumgartner I, Scheiner D, Rocha-Singh KJ. An analysis of IN.PACT DEEP randomized trial on the limitations of the societal guidelines-recommended hemodynamic parameters to diagnose critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;63:1311-7.
162. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, Hevelone ND, Lipsitz SR, Moneta GL, et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009;50:1462-73.e1-3.
163. Beropoulos E, Stavroulakis K, Schwindt A, Stachmann A, Torsello G, Bisdas T. Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (WifI) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;64:95-103.
164. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Guzman RJ, Wyers MC, Hamdan AD, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WifI) classification system after first-time lower extremity revascularizations. *J Vasc Surg* 2017;65:695-704.
165. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WifI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg* 2017;65:1698-705.e1.
166. Ward R, Dunn J, Clavijo L, Shavelle D, Rowe V, Woo K. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high WifI amputation scores. *Ann Vasc Surg* 2017;38:84-9.
167. Tokuda T, Hirano K, Sakamoto Y, Mori S, Kobayashi N, Araki M, et al. Use of the Wound, Ischemia, foot Infection classification system in hemodialysis patients after endovascular treatment for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2018;67:1762-8.
168. White JV, Rutherford RB, Ryjewski C. Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2007;20:62-7.
169. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, Rivière AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of ankle pressure, systolic toe pressure, and transcutaneous oxygen pressure to predict major amputation after 1 year in the COPART cohort. *Angiology* 2018. 331978793566.
170. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:453-60.
171. Ramanan B, Ahmed A, Wu B, Causey MW, Gasper WJ, Vartanian SM, et al. Determinants of midterm functional outcomes, wound healing, and resources used in a hospital-based limb preservation program. *J Vasc Surg* 2017;66:1765-74.
172. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, Araki M, Sakai T, Sakamoto Y, et al. Characteristics and clinical outcomes of repeat endovascular therapy after infrapopliteal balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:505-14.
173. Leithead C, Novak Z, Spangler E, Passman MA, Witcher A, Patterson MA, et al. Importance of postprocedural Wound, Ischemia, and foot Infection (WifI) restaging in predicting limb salvage. *J Vasc Surg* 2018;67:498-505.
174. 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.
175. Marrett E, DiBonaventura M, Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:175.
176. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation* 2015;132:1805-15.
177. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol* 2018;37:327-34.
178. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, et al. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:966-73.
179. Sheng CS, Li Y, Huang QF, Kang YY, Li FK, Wang JG. Pulse waves in the lower extremities as a diagnostic tool of

- peripheral arterial disease and predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension* 2016;67:527-34.
180. Desormais I, Aboyans V, Guerchet M, Ndamba-Bandzouzi B, Mbelesso P, Dantoine T, et al. Prevalence of peripheral artery disease in the elderly population in urban and rural areas of Central Africa: the EPIDEMCA study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;22:1462-72.
 181. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
 182. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506-12.
 183. 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.
 184. 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.
 185. 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.
 186. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509-26.
 187. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg* 2014;60:686-95.e2.
 188. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-5.
 189. Gallotta G, Iazzetta N, Milan G, Ruocco A, Napoli C, Postiglione A. Prevalence of peripheral arterial disease in an elderly rural population of southern Italy. *Gerontology* 1997;43:289-95.
 190. Sigvant B, Lundin F, Nilsson B, Bergqvist D, Wahlberg E. Differences in presentation of symptoms between women and men with intermittent claudication. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:39.
 191. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1999;22:951-9.
 192. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIAB study. *Diabetologia* 2008;51:747-55.
 193. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, Mukamal KJ, Djousse L, Ziemann SJ, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2011;174:1036-43.
 194. Martinez-Aguilar E, Orbe J, Fernandez-Montero A, Fernandez-Alonso S, Rodriguez JA, Fernandez-Alonso L, et al. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: a valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2017;66:1527-33.e1.
 195. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
 196. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2017;16:233.
 197. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, Meijer WT, van Rooij FJ, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 2002;155:332-8.
 198. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2016;388:696-704.
 199. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:316-22.
 200. Prushik SG, Farber A, Gona P, Shrader P, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, et al. Parental intermittent claudication as risk factor for claudication in adults. *Am J Cardiol* 2012;109:736-41.
 201. Wassel CL, Lamina C, Nambi V, Coassin S, Mukamal KJ, Ganesh SK, et al. Genetic determinants of the ankle-brachial index: a meta-analysis of a cardiovascular candidate gene 50K SNP panel in the candidate gene association resource (CARE) consortium. *Atherosclerosis* 2012;222:138-47.
 202. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92.
 203. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimaki M. Psychological distress and risk of peripheral vascular disease, abdominal aortic aneurysm, and heart failure: pooling of sixteen cohort studies. *Atherosclerosis* 2014;236:385-8.
 204. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18-25.
 205. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2007;26:81-157.
 206. Biancari F. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:663-9.
 207. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:422-9.
 208. Peacock JM, Keo HH, Duval S, Baumgartner I, Oldenburg NC, Jaff MR, et al. The incidence and health economic burden of ischemic amputation in Minnesota, 2005-2008. *Prev Chronic Dis* 2011;8:A141.
 209. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. *Diabet Med* 2011;28:1144-53.
 210. 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.
211. 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.
 212. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1239-312.
 213. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:395-403.
 214. Nehler MR, Hiatt WR, Taylor LM Jr. Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia? *J Vasc Surg* 2003;37:704-8.
 215. Nehler MR, McDermott MM, Treat-Jacobson D, Chetter I, Regensteiner JG. Functional outcomes and quality of life in peripheral arterial disease: current status. *Vasc Med* 2003;8:115-26.
 216. National Institute for Health and Care Excellence. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. Clinical guideline CG147. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg147/chapter/Recommendations>. Accessed October 30, 2018.
 217. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015;36:932-8.
 218. Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA, et al. International variations in amputation practice: a VASCUNET report. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:391-9.
 219. van Haelst ST, Koopman C, den Ruijter HM, Moll FL, Visseren FL, Vaartjes I, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with intermittent claudication and critical limb ischaemia. *Br J Surg* 2018;105:252-61.
 220. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, et al. Amputation rates, mortality, and pre-operative comorbidities in patients revascularised for intermittent claudication or critical limb ischaemia: a population based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:480-6.
 221. Ortmann J, Nüesch E, Traupe T, Diehm N, Baumgartner I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2012;55:98-104.
 222. Hobbs SD, Wilkink AB, Bradbury AW. Ethnicity and peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:505-12.
 223. Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:59-63.
 224. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GC, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000697.
 225. Soga Y, Iida O, Takahaera M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, et al. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1444-9.
 226. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:145-58.e21.
 227. Cull DL, Langan EM, Gray BH, Johnson B, Taylor SM. Open versus endovascular intervention for critical limb ischemia: a population-based study. *J Am Coll Surg* 2010;210:555-61.
 228. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, Jones K, Thompson MM, Holt PJ. Epidemiological study of lower limb amputation in England between 2003 and 2008. *Br J Surg* 2010;97:1348-53.
 229. European Society of Radiology. Summary of the proceedings of the International Summit 2015: general and subspecialty radiology. *Insights Imaging* 2015;7:1-5.
 230. Wolfe JH, Wyatt MC. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:578-82.
 231. Conde ID, Erwin PA. Evaluation of the patient who presents with critical limb ischemia: diagnosis, prognosis, and medical management. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:140-6.
 232. Morgan MB, Crayford T, Murrin B, Fraser SC. Developing the Vascular Quality of Life Questionnaire: a new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2001;33:679-87.
 233. Nguyen LL, Moneta GL, Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Seely BL. Prospective multicenter study of quality of life before and after lower extremity vein bypass in 1404 patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2006;44:977-83; discussion: 983-4.
 234. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, 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. *Circulation* 2017;135:e726-79.
 235. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's choice—2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:305-68.
 236. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-22.
 237. Feigelson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 1994;140:526-34.
 238. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med* 1998;158:1357-64.
 239. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006;295:536-46.

240. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guillaux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, et al. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *J Vasc Surg* 2007;46:1215-21.
241. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;158:289-92.
242. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications* 2005;19:47-53.
243. Feng Y, Schlosser FJ, Sumpio BE, The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50:675-82.e1.
244. O'Brien T, Karem J. An initial evaluation of a proof-of-concept 128-Hz electronic tuning fork in the detection of peripheral neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014;104:134-40.
245. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2016;63:944-8.
246. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and management of foot problems in diabetes: a summary guidance for daily practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:84-92.
247. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.
248. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): an update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:833-41.
249. Cornik HL. Rethinking the morbidity of peripheral arterial disease and the "normal" ankle-brachial index. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1063-4.
250. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Voogelea J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med* 2006;11:69-74.
251. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-909.
252. Tyrrell MR, Wolfe JH. Critical leg ischaemia: an appraisal of clinical definitions. Joint Vascular Research Group. *Br J Surg* 1993;80:177-80.
253. Castronuovo JJ Jr, Adera HM, Smiell JM, Price RM. Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 1997;26:629-37.
254. Abbas ZG, Lutale JK, Game FL, Jeffcoate WJ. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabet Med* 2008;25:134-7.
255. Parisi MC, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *Eur J Endocrinol* 2008;159:417-22.
256. Santema TB, Lenselink EA, Balm R, Ubbink DT. Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. *Int Wound J* 2016;13:1137-41.
257. Swanberg J, Nyman R, Magnusson A, Wanhainen A. Selective intra-arterial dual-energy CT angiography (s-CTA) in lower extremity arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:325-9.
258. Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, Porter JM. Noninvasive localization of arterial occlusive disease: a comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg* 1993;17:578-82.
259. Pinto F, Lencioni R, Napoli V, Petrucci R, Vignali C, Armillotta N, et al. Peripheral ischemic occlusive arterial disease: comparison of color Doppler sonography and angiography. *J Ultrasound Med* 1996;15:697-704. quiz: 705-6.
260. Hou XX, Chu GH, Yu Y. Prospects of contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of peripheral arterial disease: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2018;37:1081-90.
261. Ligush J Jr, Reavis SW, Preisser JS, Hansen KJ. Duplex ultrasound scanning defines operative strategies for patients with limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 1998;28:482-90; discussion: 490-1.
262. Proia RR, Walsh DB, Nelson PR, Connors JP, Powell RJ, Zwolak RM, et al. Early results of infragenicular revascularization based solely on duplex arteriography. *J Vasc Surg* 2001;33:1165-70.
263. Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:201-9.
264. Romano M, Mainenti PP, Imbriaco M, Amato B, Markabaoui K, Tamburrini O, et al. Multidetector row CT angiography of the abdominal aorta and lower extremities in patients with peripheral arterial occlusive disease: diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Eur J Radiol* 2004;50:303-8.
265. Edwards AJ, Wells IP, Roobottom CA. Multidetector row CT angiography of the lower limb arteries: a prospective comparison of volume-rendered techniques and intra-arterial digital subtraction angiography. *Clin Radiol* 2005;60:85-95.
266. Heijnenbroek-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology* 2007;245:433-9.
267. Thomsen HS, Morcos SK. ESUR guidelines on contrast media. *Abdom Imaging* 2006;31:131-40.
268. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.
269. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005;68:2256-63.
270. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media, version 10.3. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf. Accessed October 30, 2018.

271. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2856-69.
272. Spinazzi A, Pozzi Mucelli R. [Administration of iodinated contrast in patients with pre-existing renal failure: a review]. *Radiol Med* 2004;107:88-97.
273. Carpenter JP, Baum RA, Holland GA, Barker CF. Peripheral vascular surgery with magnetic resonance angiography as the sole preoperative imaging modality. *J Vasc Surg* 1994;20:861-71.
274. Mell M, Tefera G, Thornton F, Siepmann D, Turnipseed W. Clinical utility of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) magnetic resonance angiography for infrageniculate arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45:543-8; discussion: 548.
275. Kreitner KF, Kunz RP, Herber S, Martenstein S, Dorweiler B, Dueber C. MR angiography of the pedal arteries with gadobenate dimeglumine, a contrast agent with increased relaxivity, and comparison with selective intraarterial DSA. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:78-85.
276. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;153:325-34.
277. Altaia 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.
278. Kribben A, Witke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621-8.
279. Turowski B, Schramm P. An appeal to standardize CT- and MR-perfusion. *Clin Neuroradiol* 2015;25:205-10.
280. 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.
281. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Hou A, Schutzer R, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? *J Vasc Surg* 2004;39:717-22.
282. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Becquemin JP, Luciani A. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1641-50.
283. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology* 1981;138:273-81.
284. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
285. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-8.
286. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-6.
287. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Candeo A, Brigato C, Sultato E, Manzi M. Automated carbon dioxide angiography for the evaluation and endovascular treatment of diabetic patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2016;23:40-8.
288. Jens S, Marquering HA, Koelemay MJ, Reekers JA. Perfusion angiography of the foot in patients with critical limb ischemia: description of the technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:201-5.
289. Vierthaler L, Callas PW, Goodney PP, Schanzer A, Patel VI, Cronenwett J, et al. Determinants of survival and major amputation after peripheral endovascular intervention for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:655-64.e8.
290. Marston WA, Davies SW, Armstrong B, Farber MA, Mendes RC, Fulton JJ, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J Vasc Surg* 2006;44:108-14.
291. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276-84.
292. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
293. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, Scirica BM, Gilchrist IC, Murphy SA, et al. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2157-64.
294. Sharma A, Helft G, Garg A, Agrawal S, Chatterjee S, Lavie CJ, et al. Safety and efficacy of vorapaxar in secondary prevention of atherosclerotic disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Int J Cardiol* 2017;227:617-24.
295. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
296. Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, Wiwiot SD, Goto S, Nilsen DW, et al. New ischemic stroke and outcomes with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2318-26.
297. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, Diamantopoulos A, Karunanithy N, Krokidis M, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0135692.
298. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess The effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients with Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation* 2016;133:997-1005.
299. Whayne TF. A review of the role of anticoagulation in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Angiol* 2012;21:187-94.
300. Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:10-5.
301. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306-15.
302. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS, et al. Rationale and design for the Vascular

- Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J* 2018;199:83-91.
303. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 304. Libby P, Ridker PM, Hansson CK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
 305. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
 306. McDermott MM, Guralnik JM, Corsi A, Albay M, Macchi C, Bandinelli S, et al. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: the InCHIANTI study. *Am Heart J* 2005;150:276-81.
 307. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
 308. Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol* 2010;106:204-9.
 309. Rogers SL, Magliano DJ, Levison DB, Webb K, Clarke PJ, Grobler MP, et al. A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized controlled trials of atorvastatin and simvastatin. *Clin Ther* 2007;29:242-52.
 310. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham T, Amsterdam EA, et al. High-intensity statin therapy is associated with improved survival in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005699.
 311. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2018;137:1435-46.
 312. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(Pt B):2889-934.
 313. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 8. [Epub ahead of print].
 314. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, 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;137:338-50.
 315. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82.
 316. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
 317. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, et al. Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J Gen Intern Med* 2014;29:1475-83.
 318. Kray JE, Dombrovskiy VY, Vogel TR. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:269-74.
 319. Høgh A, Lindholt JS, Nielsen H, Jensen LP, Johnsen SP. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular outcomes following primary vascular surgery: a nationwide propensity score matched follow-up study. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:515-23.
 320. Høgh A, Lindholt JS, Nielsen H, Jensen LP, Johnsen SP. Beta-blocker use and clinical outcomes after primary vascular surgery: a nationwide propensity score-matched study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:93-102.
 321. Attaei MW, Khatib R, McKee M, Lear S, Dagenais G, Igumbor EU, et al. Availability and affordability of blood pressure-lowering medicines and the effect on blood pressure control in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet Public Health* 2017;2:e411-9.
 322. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005508.
 323. Thomas Manapurathe D, Krishna SM, Dewdney B, Moxon JV, Biros E, Colledge J. Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0178713.
 324. Britton KA, Mukamal KJ, Ix JH, Siscovick DS, Newman AB, de Boer IH, et al. Insulin resistance and incident peripheral artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Vasc Med* 2012;17:85-93.
 325. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012;308:1660-7.
 326. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID:28605608.
 327. Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab* 2018 Nov;44(5):410-4. doi:10.1016/j.diabet.2018.02.001. Epub 2018 Feb 13 PMID:29506779.
 328. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>
 329. Potier L, Roussel R, Velho G, Saulnier PJ, Bumbu A, Matar O, Schneider F, Ragot S, Marre M, Mohammedi K, Hadjadj S. Lower limb events in individuals with type 2 diabetes: evidence for an increased risk associated with diuretic use. *Diabetologia* 2019 Feb 26. doi:10.1007/s00125-019-4835-z. [Epub ahead of print] PMID:30809716.
 330. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019;62:357-69.
 331. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation* 2017;135:1991-2002.

332. Sandfort V, Bluemke DA, Vargas J, Brinker JA, Gerstenblith G, Kickler T, et al. Coronary plaque progression and regression in asymptomatic African American chronic cocaine users with obstructive coronary stenoses: a preliminary study. *J Addict Med* 2017;11:126-37.
333. Orr KK, Asal NJ. Efficacy of electronic cigarettes for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 2014;48:1502-6.
334. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2050-62.
335. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis—epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2004;43(Suppl 1):1/2-5.
336. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta* 2011;412:1493-514.
337. Nosova EV, Conte MS, Grenon SM. Advancing beyond the "heart-healthy diet" for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2015;61:265-74.
338. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005;82:964-71.
339. Miller V, Yusuf S, Chow CK, Dehghan M, Corsi DJ, Lock K, et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob Health* 2016;4:e695-703.
340. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000990.
341. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001800.
342. Shaffer EE, Pham A, Woldman RL, Spiegelman A, Strassels SA, Wan GJ, et al. Estimating the effect of intravenous acetaminophen for postoperative pain management on length of stay and inpatient hospital costs. *Adv Ther* 2016;33:2211-28.
343. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:3.
344. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro-Intervention* 2005;1:219-27.
345. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517-92.
346. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:E212-20.
347. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray WV, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:931-41.
348. Davies MG, Feeley TM, O'Malley MK, Colgan MP, Moore DJ, Shanik GD. Infrainguinal polytetrafluoroethylene grafts: saved limbs or wasted effort? A report on ten years' experience. *Ann Vasc Surg* 1991;5:519-24.
349. Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD. Femoral-distal bypass with in situ greater saphenous vein. Long-term results using the Mills valvulotome. *Ann Surg* 1991;213:457-64; discussion: 464-5.
350. O'Riordain DS, Buckley DJ, O'Donnell JA. Polytetrafluoroethylene in above-knee arterial bypass surgery for critical ischemia. *Am J Surg* 1992;164:129-31.
351. Smith FC, Thomson IA, Hickey NC, Paterson IS, Tsang GM, Simms MH, et al. Adjuvant prostanoid treatment during femorodistal reconstruction. *Ann Vasc Surg* 1993;7:88-94.
352. Sayers RD, Thompson MM, Dunlop P, London NJ, Bell PR. The fate of infrainguinal PTFE grafts and an analysis of factors affecting outcome. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:607-10.
353. Hearn AT, Smith JM, Welling RE, Lohr JM, Thibodeaux LC. Analysis of autogenous vein femoral-infrapopliteal bypass for limb salvage in the elderly. *Cardiovasc Surg* 1996;4:105-9.
354. Panayiotopoulos YP, Reidy JF, Taylor PR. The concept of knee salvage: why does a failed femorocrural/pedal arterial bypass not affect the amputation level? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:477-85.
355. Wijesinghe LD, Beardsmore DM, Scott DJ. Polytetrafluoroethylene (PTFE) femorodistal grafts with a distal vein cuff for critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:449-53.
356. Hamsho A, Nott D, Harris PL. Prospective randomised trial of distal arteriovenous fistula as an adjunct to femoro-infrapopliteal PTFE bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:197-201.
357. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;32:268-77.
358. Ruckert RI, Settmacher U, Kruger U, Scholz H. Femorodistal PTFE bypass grafting for severe limb ischaemia: results of a prospective clinical study using a new distal anastomotic technique. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:51-6.
359. Soder HK, Manninen HI, Jaakkola P, Matsi PJ, Rasanen HT, Kaukanen E, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1021-31.
360. Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation* 2001;104:2057-62.
361. Schneider PA, Caps MT, Ogawa DY, Hayman ES. Intraoperative superficial femoral artery balloon angioplasty and popliteal to distal bypass graft: an option for combined open and endovascular treatment of diabetic gangrene. *J Vasc Surg* 2001;33:955-62.
362. Klinkert P, Van Dijk PJE, Breslau PJ. Polytetrafluoroethylene femorotibial bypass grafting: 5-year patency and limb salvage. *Ann Vasc Surg* 2003;17:486-91.
363. Hynes N, Akhtar Y, Manning B, Aremu M, Oiaikhinan K, Courtney D, et al. Subintimal angioplasty as a primary modality in the management of critical limb ischemia: comparison to bypass grafting for aortoiliac and femoropopliteal occlusive disease. *J Endovasc Ther* 2004;11:460-71.
364. Pedersen G, Laxdal E, Hagala M, Amundsen SR, Dregelid E, Aune S. The impact of patient characteristics on long-term results of above-knee prosthetic femoropopliteal bypass for critical ischemia. *Int Angiol* 2005;24:349-54.

365. Surowiec SM, Davies MG, Eberly SW, Rhodes JM, Illig KA, Shortell CK, et al. Percutaneous angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. *J Vasc Surg* 2005;41:269-78.
366. Ascher E, Marks NA, Hingorani AP, Schutzer RW, Mutyala M. Duplex-guided endovascular treatment for occlusive and stenotic lesions of the femoral-popliteal arterial segment: a comparative study in the first 253 cases. *J Vasc Surg* 2006;44:1230-7.
367. Bosiers M, Hart JP, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Endovascular therapy as the primary approach for limb salvage in patients with critical limb ischemia: experience with 443 infrapopliteal procedures. *Vascular* 2006;14:63-9.
368. Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Results with heparin bonded polytetrafluoroethylene grafts for femorodistal bypasses. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:407-13.
369. DeRubertis BC, Pierce M, Chaer RA, Rhee SJ, Benjeloun R, Ryer EJ, et al. Lesion severity and treatment complexity are associated with outcome after percutaneous infra-inguinal intervention. *J Vasc Surg* 2007;46:709-16.
370. Jensen LP, Lepantalo M, Fossdal JE, Roder OC, Jensen BS, Madsen MS, et al. Dacron or PTFE for above-knee femoropopliteal bypass: a multicenter randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:44-9.
371. Bosiers M, Kallakuri S, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Infragenicular angioplasty and stenting in the management of critical limb ischaemia: one year outcome following the use of the MULTI-LINK VISION stent. *Euro-Intervention* 2008;3:470-4.
372. Dosluoglu HH, Cherr GS, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Stenting vs above knee polytetrafluoroethylene bypass for TransAtlantic Inter-Society Consensus-II C and D superficial femoral artery disease. *J Vasc Surg* 2008;48:1166-74.
373. Giles KA, Pomposelli FB, Hamdan AD, Blattman SB, Panossian H, Schermerhorn ML. Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: relation of TransAtlantic Inter-Society Consensus class to outcome in 176 limbs. *J Vasc Surg* 2008;48:128-36.
374. Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Will heparin-bonded PTFE replace autologous venous conduits in infrapopliteal bypass? *Ital J Vasc Endovasc Surg* 2008;15:143-8.
375. Peregrin JH, Smirova S, Koznar B, Novotny J, Kovac J, Lastovickova J, et al. Self-expandable stent placement in infrapopliteal arteries after unsuccessful angioplasty failure: one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:860-4.
376. Ah Chong AK, Tan CB, Wong MW, Cheng FS. Bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischaemia due to infrainguinal arterial occlusive disease? *Hong Kong Med J* 2009;15:249-54.
377. Deloose K, Bosiers M, Peeters P. One year outcome after primary stenting of infrapopliteal lesions with the Chromis Deep stent in the management of critical limb ischaemia. *EuroIntervention* 2009;5:318-24.
378. Randon C, Vermassen F, Jacobs B, Deryck F. Long-term results of femorodistal reconstructions with cryopreserved saphenous vein allografts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8(Suppl 1):S27.
379. Setacci C, Chisci E, de Donato G, Setacci F, Iacoponi F, Galzerano G. Subintimal angioplasty with the aid of a re-entry device for TASC C and D lesions of the SFA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:76-87.
380. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, et al. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1141-50.
381. Rastan A, Schwarzwald U, Noory E, Taieb FH, Beschoner U, Sixt S, et al. Primary use of sirolimus-eluting stents in the infrapopliteal arteries. *J Endovasc Ther* 2010;17:480-7.
382. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51(Suppl):S5-17S.
383. Feiring AJ, Krahn M, Nelson L, Wesolowski A, Eastwood D, Szabo A. Preventing leg amputations in critical limb ischemia with below-the-knee drug-eluting stents: the PaRADISE (PREventing Amputations Using Drug eluting StEnts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1580-9.
384. Fransson T, Thorne J. In situ saphenous vein bypass grafting—still first line treatment? A prospective study comparing surgical results between diabetic and non-diabetic populations. *Vasa* 2010;39:59-65.
385. Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, Klaeffering C, Bausback Y, Bräunlich S, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:1047-54.
386. Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, et al. The Scandinavian Propaten Trial—1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses—a randomised clinical controlled multi-centre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:668-73.
387. Rastan A, Tepe G, Krankenberg H, Zahorsky R, Beschoner U, Noory E, et al. Sirolimus-eluting stents vs. bare-metal stents for treatment of focal lesions in infrapopliteal arteries: a double-blind, multi-centre, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2011;32:2274-81.
388. Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2012;55:390-8.
389. Shammam NW, Lam R, Mustapha J, Ellichman J, Aggarwala G, Rivera E, et al. Comparison of orbital atrectomy plus balloon angioplasty vs. balloon angioplasty alone in patients with critical limb ischemia: results of the CALCIUM 360 randomized pilot trial. *J Endovasc Ther* 2012;19:480-8.
390. Baumann F, Bloesch S, Engelberger RP, Makaloski V, Fink H, Do DD, et al. Clinically-driven need for secondary interventions after endovascular revascularization of tibial arteries in patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2013;20:707-13.
391. Baumann F, Bloesch S, Engelberger RP, Makaloski V, Fink HP, Do DD, et al. Clinically driven need for secondary interventions after endovascular revascularization of tibial arteries in patients with critical limb ischemia. *Vasa* 2013;42(Suppl 84):S7.
392. Liistro F, Porto I, Angioli P, Crotti S, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2013;128:615-21.
393. Lo RC, Darling J, Bensley RP, Giles KA, Dahlberg SE, Hamdan AD, et al. Outcomes following infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1455-64.

394. McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Garcia LA; DEFINITIVE LE Investigators. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:923-33.
395. Singh GD, Armstrong EJ, Yeo KK, Singh S, Westin CG, Pevec WC, et al. Endovascular recanalization of infrapopliteal occlusions in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:1300-7.
396. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1568-76.
397. Bosiers M, Keirse K, Hendriks J, Peeters P, Maene L, Bouchez D, et al. The PES-BTK-70 study: final results of the assessment of the first self-expanding nitinol paclitaxel eluting stent in below-the-knee lesions. *EuroIntervention* 2015. 20150519(20150522).
398. Lee JH, Oh J, Ko YC, Rha SW, Kim KC, Park SH, et al. Impact of nitinol self-expanding stent on the patency of subintimal angioplasty for below-the-knee occlusions with critical limb ischemia (NEXSIA-BTK): multicenter, prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(Suppl 1):B323-4.
399. Rastan A, McKinsey JF, Garcia LA, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Noory E, et al. One-year outcomes following directional atherectomy of infrapopliteal artery lesions: subgroup results of the prospective, multicenter DEFINITIVE LE trial. *J Endovasc Ther* 2015;22:839-46.
400. Yiu WK, Conte MS. Primary stenting in femoropopliteal occlusive disease—what is the appropriate role? *Circ J* 2015;79:704-11.
401. Yiu WK, Conte MS. The roles of drug-eluting technology and atherectomy in infrapopliteal occlusive disease. *Ital J Vasc Endovasc Surg* 2015;22:1-2.
402. Mustapha JA, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, Saab FA, Miller LE. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with infrapopliteal arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003468.
403. Spreen MI, Martens JM, Hansen BE, Knippenberg B, Verhey E, van Dijk LC, et al. Percutaneous Transluminal Angioplasty and Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia (PADI) trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e002376.
404. Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, van Dijk LC, de Vries JP, Vos JA, et al. Long-term follow-up of the PADI trial: percutaneous transluminal angioplasty versus drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004877.
405. Guzman RJ, Brinkley DM, Schumacher PM, Donahue RM, Beavers H, Qin X. Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1967-74.
406. Kang IS, Lee W, Choi BW, Choi D, Hong MK, Jang Y, et al. Semiquantitative assessment of tibial artery calcification by computed tomography angiography and its ability to predict infrapopliteal angioplasty outcomes. *J Vasc Surg* 2016;64:1335-43.
407. Kawarada O, Fujihara M, Higashimori A, Yokoi Y, Honda Y, Fitzgerald PJ. Predictors of adverse clinical outcomes after successful infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:861-71.
408. Haine A, Haynes AC, Limacher A, Sebastian T, Saengprakai W, Fuss T, et al. Patency of the arterial pedal-plantar arch in patients with chronic kidney disease or diabetes mellitus. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12:145-53.
409. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Cass AL, Trent EA, Langan EM 3rd, et al. Determinants of functional outcome after revascularization for critical limb ischemia: an analysis of 1000 consecutive vascular interventions. *J Vasc Surg* 2006;44:747-55; discussion: 755-6.
410. Arvela E, Söderström M, Korhonen M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M, et al. Finnvasc score and modified Prevent III score predict long-term outcome after infringuinal surgical and endovascular revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;52:1218-25.
411. Moxey PW, Brownrigg J, Kumar SS, Crate G, Holt PJ, Thompson MM, et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores. *J Vasc Surg* 2013;57:1-7.
412. Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, Osborne NH, Mills JL Sr, Bradbury AW, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infringuinal revascularization. *J Vasc Surg* 2018 Nov 26. [Epub ahead of print].
413. Kraiss LW, Beckstrom JL, Brooke BS. Frailty assessment in vascular surgery and its utility in preoperative decision making. *Semin Vasc Surg* 2015;28:141-7.
414. Kraiss LW, Al-Dulaimi R, Presson AP, Arya S, Lee GK, Goodney PP, et al. A Vascular Quality Initiative-based frailty instrument predicts 9-month postoperative mortality. *J Vasc Surg* 2016;64:551-2.
415. Kodama A, Sugimoto M, Kuma S, Okazaki J, Mii S, Komori K. Clinical outcomes after infrainguinal bypass grafting for critical limb ischaemia in patients with dialysis-dependent end-stage renal failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:695-702.
416. Fallon JM, Goodney PP, Stone DH, Patel VI, Nolan BW, Kalish JA, et al. Outcomes of lower extremity revascularization among the hemodialysis-dependent. *J Vasc Surg* 2015;62:1183-91.e1.
417. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e77-137.
418. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.
419. Pomposelli FB Jr, Jepsen SJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Miller A, et al. Efficacy of the dorsal pedal bypass for limb salvage in diabetic patients: short-term observations. *J Vasc Surg* 1990;11:745-51; discussion: 751-2.
420. Eiberg JP, Hansen MA, Jorgensen LG, Rasmussen JB, Jensen F, Schroeder TV. In-situ bypass surgery on arteriographically invisible vessels detected by Doppler-ultrasound for limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004;45:375-9.
421. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon

- angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51:55-17S.
422. Korhonen M, Biancari F, Söderström M, Arvela E, Halmesmäki K, Alback A, et al. Femoropopliteal balloon angioplasty vs. bypass surgery for CLI: a propensity score analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:378-84.
 423. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, Vemulapalli S, Subherwal S, Schmit K, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J* 2014;167:489-98.e7.
 424. Meltzer AJ, Sedrakyan A, Isaacs A, Connolly PH, Schneider DB. Comparative effectiveness of peripheral vascular intervention versus surgical bypass for critical limb ischemia in the Vascular Study Group of Greater New York. *J Vasc Surg* 2016;64:1320-6.e2.
 425. Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH, Kalish JA, Robinson WP, Eberhardt RT, et al. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2016;63:958-65.e1.
 426. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003;37:307-15.
 427. Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg* 2007;45:751-61.
 428. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, et al. Multilevel versus isolated endovascular tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;54:722-9.
 429. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;57:242-53.
 430. Baumann F, Engelberger RP, Willenberg T, Do DD, Kalka C, Baumgartner I, et al. Infrapopliteal lesion morphology in patients with critical limb ischemia: implications for the development of anti-restenosis technologies. *J Endovasc Ther* 2013;20:149-56.
 431. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, Kawasaki D, Yokoi Y, Yokoi H, et al. Endovascular treatment for infrainguinal vessels in patients with critical limb ischemia: OLIVE registry, a prospective, multicenter study in Japan with 12-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:68-76.
 432. Saqib NU, Domenick N, Cho JS, Marone L, Leers S, Makaroun MS, et al. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:692-9.
 433. Ballotta E, Toniato A, Piatto G, Mazzalai F, Da Giau G. Lower extremity arterial reconstruction for critical limb ischemia in diabetes. *J Vasc Surg* 2014;59:708-19.
 434. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, Fukunaga M, Yokoi Y, Yokoi H, et al. 3-Year outcomes of the OLIVE registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia: a prospective, multi-center, three-year follow-up study on endovascular treatment for infra-inguinal vessel in patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1493-502.
 435. Brothers TE, Zhang J, Mauldin PD, Tonnessen BH, Robison JC, Vallabhaneni R, et al. Predicting outcomes for infrapopliteal limb-threatening ischemia using the Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2016;63:114-24.e5.
 436. Okamoto S, Iida O, Takahara M, Yamauchi Y, Hirano K, Soga Y, et al. Impact of perioperative complications after endovascular therapy in diabetic patients with critical limb ischemia due to isolated infrapopliteal lesions. *J Endovasc Ther* 2016;23:371-7.
 437. Iida O, Takahara M, Soga Y, Kodama A, Terashi H, Azuma N. Three-year outcomes of surgical versus endovascular revascularization for critical limb ischemia: the SPINACH study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia). *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005531.
 438. Nakama T, Watanabe N, Haraguchi T, Sakamoto H, Kamoi D, Tsubakimoto Y, et al. Clinical outcomes of pedal artery angioplasty for patients with ischemic wounds: results from the multicenter RENDEZVOUS registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:79-90.
 439. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, Graham AM. In-hospital and 30-day outcomes after tibioperoneal interventions in the US Medicare population with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;54:109-15.
 440. Nolan BW, De Martino RR, Stone DH, Schanzer A, Goodney PP, Walsh DW, et al. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2011;54:730-5; discussion: 735-6.
 441. Jones DW, Schanzer A, Zhao Y, MacKenzie TA, Nolan BW, Conte MS, et al. Growing impact of restenosis on the surgical treatment of peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000345.
 442. Faries PL, LoGerfo FW, Arora S, Hook S, Pulling MC, Akbari CM, et al. A comparative study of alternative conduits for lower extremity revascularization: all-autogenous conduit versus prosthetic grafts. *J Vasc Surg* 2000;32:1080-90.
 443. Brochado Neto F, Sandri GA, Kalaf MJ, Matielo MF, Casella IB, Godoy MR, et al. Arm vein as an alternative autogenous conduit for infragenicular bypass in the treatment of critical limb ischaemia: a 15 year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:609-14.
 444. Armstrong PA, Bandyk DF, Wilson JS, Shames ML, Johnson BL, Back MR. Optimizing infrainguinal arm vein bypass patency with duplex ultrasound surveillance and endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2004;40:724-30; discussion: 730-1.
 445. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987;40:113-41.
 446. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(Suppl):261S-93S.
 447. Aerden D, Denecker N, Gallala S, Debing E, Van den Brande P. Wound morphology and topography in the diabetic foot: hurdles in implementing angiosome-guided revascularization. *Int J Vasc Med* 2014;2014:6.
 448. Berceli SA, Chan AK, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, Campbell DR, Akbari CM, et al. Efficacy of dorsal pedal artery bypass in limb salvage for ischemic heel ulcers. *J Vasc Surg* 1999;30:499-508.
 449. Rashid H, Slim H, Zayed H, Huang DY, Wilkins CJ, Evans DR, et al. The impact of arterial pedal arch quality and angiosome revascularization on foot tissue loss healing and infrapopliteal bypass outcome. *J Vasc Surg* 2013;57:1219-26.
 450. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, Ott I, et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1284-93.

451. Ceraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM; VIBRANT Investigators. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2013;58:386-95.e4.
452. Todd KE, Ahanchi SS, Maurer CA, Kim JH, Chipman CR, Panneton JM. Atherectomy offers no benefits over balloon angioplasty in tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;58:941-8.
453. Ambler GK, Radwan R, Hayes PD, Twine CP. Atherectomy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD006680.
454. Antoniou GA, Georgakarakos EI, Antoniou SA, Georgiadis GS. Does endovascular treatment of infrapopliteal arterial disease with drug-eluting stents offer better results than angioplasty with or without bare metal stents? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:282-5.
455. Fanelli F, Cannavale A. Endovascular treatment of infrapopliteal arteries: angioplasty vs stent in the drug-eluting era. *Eur Radiol* 2014;24:793-8.
456. Liu X, Zheng G, Wen S. Drug-eluting stents versus control therapy in the infrapopliteal disease: a meta-analysis of eight randomized controlled trials and two cohort studies. *Int J Surg* 2017;44:166-75.
457. Gandini R, Del Giudice C, Simonetti G. Pedal and plantar loop angioplasty: technique and results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2014;55:665-70.
458. Dorigo W, Pulli R, Castelli P, Dorrucci V, Ferilli F, De Blasis G, et al. A multicenter comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb ischemia in diabetics. *J Vasc Surg* 2011;54:1332-8.
459. Uhl C, Grosch C, Hock C, Topel I, Steinbauer M. Comparison of long-term outcomes of heparin bonded polytetrafluoroethylene and autologous vein below knee femoropopliteal bypasses in patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:203-11.
460. Neville RF, Capone A, Amdur R, Lidsky M, Babrowicz J, Sidawy AN. A comparison of tibial artery bypass performed with heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene and great saphenous vein to treat critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2012;56:1008-14.
461. Cook AW, Oygar A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med* 1976;76:366-8.
462. Naoum JJ, Arbid EJ. Spinal cord stimulation for chronic limb ischemia. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2013;9:99-102.
463. Suy R, Cybels J, Van Damme H, Martin D, van Maele R, Delaporte C, editors. Spinal cord stimulation for ischemic rest pain. The Belgian randomized study. Darmstadt: Steinkopff; 1994.
464. Jivegard LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:421-5.
465. Claeys LG, Horsch S. Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation. *Int Angiol* 1996;15:344-9.
466. Ubbink DT, Spincemaille GH, Prins MH, Reneman RS, Jacobs MJ; Dutch Spinal Cord Stimulation Study Group. Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischemia: the Dutch multicenter randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 1999;30:236-44.
467. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: a preliminary evaluation of a multicentre trial. *Acta Chir Austriaca* 2000;32:49-51.
468. Amann W, Berg P, Gersbach P, Gamain J, Raphael JH, Ubbink DT. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:280-6.
469. Klomp HM, Steyerberg EW, van Urk H, Habbema JD; ESES Study Group. Spinal cord stimulation is not cost-effective for non-surgical management of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:500-8.
470. Sanni A, Hamid A, Dunning J. Is sympathectomy of benefit in critical leg ischaemia not amenable to revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:478-83.
471. Barnes RW, Baker WH, Shanik G, Maixner W, Hayes AC, Lin R, et al. Value of concomitant sympathectomy in aortoiliac reconstruction. Results of a prospective, randomized study. *Arch Surg* 1977;112:1325-30.
472. Cross FW, Cotton LT. Chemical lumbar sympathectomy for ischemic rest pain. A randomized, prospective controlled clinical trial. *Am J Surg* 1985;150:341-5.
473. Fyfe T, Quin RO. Phenol sympathectomy in the treatment of intermittent claudication: a controlled clinical trial. *Br J Surg* 1975;62:68-71.
474. Kim GE, Ibrahim IM, Imperato AM. Lumbar sympathectomy in end stage arterial occlusive disease. *Ann Surg* 1976;183:157-60.
475. Collins GJ Jr, Rich NM, Clagett GP, Salander JM, Spebar MJ. Clinical results of lumbar sympathectomy. *Am Surg* 1981;47:31-5.
476. Norman PE, House AK. The early use of operative lumbar sympathectomy in peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1988;29:717-22.
477. Baker DM, Lamerton AJ. Operative lumbar sympathectomy for severe lower limb ischaemia: still a valuable treatment option. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:50-3.
478. Alexander JP. Chemical lumbar sympathectomy in patients with severe lower limb ischaemia. *Ulster Med J* 1994;63:137-43.
479. Mashiah A, Soroker D, Pasik S, Mashiah T. Phenol lumbar sympathetic block in diabetic lower limb ischemia. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:467-9.
480. Perez-Burkhardt JL, Gonzalez-Fajardo JA, Martin JF, Carpintero Mediavilla LA, Mateo Gutierrez AM. Lumbar sympathectomy as isolated technique for the treatment of lower limbs chronic ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:7-13.
481. Holiday FA, Barendregt WB, Slappendel R, Crul BJ, Buskens FG, van der Vliet JA. Lumbar sympathectomy in critical limb ischaemia: surgical, chemical or not at all? *Cardiovasc Surg* 1999;7:200-2.
482. Matarazzo A, Rosati Tarulli V, Sassi O, Florio A, Tatafiore M, Molino C. Possibilities at present for the application of lumbar sympathectomy in chronic occlusive arterial disease of the lower limbs. *Minerva Cardioangiol* 2002;50:363-9.
483. Pieri S, Agresti P, Ialongo P, Fedeli S, Di Cesare F, Ricci G. Lumbar sympathectomy under CT guidance: therapeutic option in critical limb ischaemia. *Radiol Med* 2005;109:430-7.
484. Moran PS, Teljeur C, Harrington P, Ryan M. A systematic review of intermittent pneumatic compression for critical limb ischaemia. *Vasc Med* 2015;20:41-50.

485. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med* 2002;7:141-8.
486. Kavros SJ, Delis KT, Turner NS, Voll AE, Liedl DA, Gliviczki P, et al. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up. *J Vasc Surg* 2008;47:543-9.
487. Tawfik WA, Hamada N, Soyul E, Fahy A, Hynes N, Sultan S. Sequential compression biomechanical device versus primary amputation in patients with critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg* 2013;47:532-9.
488. Dillon RS. Treatment of resistant venous stasis ulcers and dermatitis with the end-diastolic pneumatic compression boot. *Angiology* 1986;37:47-56.
489. Dillon RS. Successful treatment of osteomyelitis and soft tissue infections in ischemic diabetic legs by local antibiotic injections and the end-diastolic pneumatic compression boot. *Ann Surg* 1986;204:643-9.
490. Steinberg J. Cardiosynchronous limb compression: effects on noninvasive vascular tests and clinical course of the ischemic limb. *Angiology* 1992;43:453-61.
491. van Bemmelen PS, Gitlitz DB, Faruqi RM, Weiss-Olmanni J, Brunetti VA, Giron F, et al. Limb salvage using high-pressure intermittent compression arterial assist device in cases unsuitable for surgical revascularization. *Arch Surg* 2001;136:1280-5.
492. Louridas G, Saadia R, Spelay J, Abdoh A, Weighell W, Arneja AS, et al. The ArtAssist Device in chronic lower limb ischemia. A pilot study. *Int Angiol* 2002;21:28-35.
493. Montori VM, Kavros SJ, Walsh EE, Rooke TW. Intermittent compression pump for nonhealing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998-2000). *Int Angiol* 2002;21:360-6.
494. Sultan S, Hamada N, Soyul E, Fahy A, Hynes N, Tawfik W. Sequential compression biomechanical device in patients with critical limb ischemia and nonreconstructible peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2011;54:440-6; discussion: 446-7.
495. Chang ST, Hsu JT, Chu CM, Pan KL, Jang SJ, Lin PC, et al. Using intermittent pneumatic compression therapy to improve quality of life for symptomatic patients with infrapopliteal diffuse peripheral obstructive disease. *Circ J* 2012;76:971-6.
496. Setacci C, de Donato G, Teraa M, Moll FL, Ricco JB, Becker F, et al. Chapter IV: treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S43-59.
497. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006544.
498. Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med* 2013;274:295-307.
499. Creutzig A, Lehman W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004;33:137-44.
500. Loosmore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133-42.
501. Belch JJ, Ray S, Rajput-Ray M, Engeset J, Fagrell B, Lepantalo M, et al. The Scottish-Finnish-Swedish PARTNER study of taprostene versus placebo treatment in patients with critical limb ischemia. *Int Angiol* 2011;30:150-5.
502. Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia. The European Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:426-36.
503. Efficacy and clinical tolerance of parenteral pentoxifylline in the treatment of critical lower limb ischemia. A placebo controlled multicenter study. Norwegian Pentoxifylline Multicenter Trial Group. *Int Angiol* 1996;15:75-80.
504. Miyashita Y, Saito S, Miyamoto A, Iida O, Nanto S. Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs. *Angiology* 2011;62:15-7.
505. Soga Y, Iida O, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, Miyashita Y, et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;54:1659-67.
506. Tonnesen KH, Sager P, Gormsen J. Treatment of severe foot ischaemia by defibrination with anocrod: a randomized blind study. *Scand J Clin Lab Invest* 1978;38:431-5.
507. Lowe GD, Dunlop DJ, Lawson DH, Pollock JC, Watt JK, Forbes CD, et al. Double-blind controlled clinical trial of anocrod for ischemic rest pain of the leg. *Angiology* 1982;33:46-50.
508. Stoeckenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:647-55.
509. Murad MH, Altayar O, Bennett M, Wei JC, Claus PL, Asi N, et al. Using GRADE for evaluating the quality of evidence in hyperbaric oxygen therapy clarifies evidence limitations. *J Clin Epidemiol* 2014;67:65-72.
510. Faglia E, Favale F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani C, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338-43.
511. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:513-8.
512. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
513. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. *Diabetologia* 2011;54:65-8.
514. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Glick HA, Thom SR, et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:1961-6.
515. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RC, Curtis LH, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425-43.
516. Lepantalo M, Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:153-7.
517. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med* 2008;13:281-91.
518. Elgzyri T, Larsson J, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:110-7.

519. Nesargikar PN, Ajit MK, Eysers PS, Nichols BJ, Chester JF. Lumbar chemical sympathectomy in peripheral vascular disease: does it still have a role? *Int J Surg* 2009;7:145-9.
520. Martini R, Andreozzi CM, Deri A, Cordova R, Zulian P, Scarpazza O, et al. Amputation rate and mortality in elderly patients with critical limb ischemia not suitable for revascularization. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(Suppl):24-7.
521. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996;348:370-4.
522. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2008;16:972-8.
523. Baumgartner I, Chronos N, Comerota A, Henry T, Pasquet JP, Finiels F, et al. Local gene transfer and expression following intramuscular administration of FGF-1 plasmid DNA in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2009;17:914-21.
524. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377:1929-37.
525. Powell RJ, Goodney P, Mendelsohn FO, Moen EK, Annex BH. Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration: results of the HGF-0205 trial. *J Vasc Surg* 2010;52:1525-30.
526. Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, Daniel G, Henry TD, Koga M, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2008;118:58-65.
527. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, Sasajima T, Ishimaru S, Ohashi Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther* 2010;17:1152-61.
528. Iafrafi MD, Hallett JW, Geils C, Pearl G, Lumsden A, Peden E, et al. Early results and lessons learned from a multicenter, randomized, double-blind trial of bone marrow aspirate concentrate in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;54:1650-8.
529. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, Dalsing MC, Klein J, Wilson MC, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:1565-74.e1.
530. Iafrafi MD, O'Donnell TF Jr, Perler B, Illig KA, Hallett J, Woo K, et al. SS03. Bone marrow aspirate concentrate in critical limb ischemia: results of an abridged prospective randomized pivotal trial in no option CLI. *J Vasc Surg* 2016;63:475.
531. Murphy M, Ross C, Kibbe M, Kelso R, Sharafuddin M, Tzeng E, et al. Administration of autologous bone marrow cells for limb salvage in patients with critical limb ischemia: results of the multicenter phase III MOBILE trial. New Orleans, La: American Heart Association Scientific Sessions; Nov 12-16, 2016.
532. Powell RJ, Marston WA, Berceli SA, Guzman R, Henry TD, Longcore AT, et al. Cellular therapy with lxm1ylocel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther* 2012;20:1280-6.
533. Losordo DW, Kibbe MR, Mendelsohn F, Marston W, Driver VR, Sharafuddin M, et al. A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:821-30.
534. Pignon B, Sevestre MA, Kanagaratnam L, Pernod G, Stephan D, Emmerich J, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation and its impact on the outcome of patients with critical limb ischemia—results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ J* 2017;81:1713-20.
535. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, Slaper-Cortenbach IC, van der Graaf Y, Algra A, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation* 2015;131:851-60.
536. Thom SR, Hampton M, Troiano MA, Mirza Z, Malay DS, Shannon S, et al. Measurements of CD34+/CD45-dim stem cells predict healing of diabetic neuropathic wounds. *Diabetes* 2016;65:86-97.
537. Sheahan MC, Hamdan AD, Veraldi JR, McArthur CS, Skillman JJ, Campbell DR, et al. Lower extremity minor amputations: the roles of diabetes mellitus and timing of revascularization. *J Vasc Surg* 2005;42:476-80.
538. Kadukammakal J, Yau S, Urbas W. Assessment of partial first-ray resections and their tendency to progress to transmetatarsal amputations. *J Am Podiatr Med Assoc* 2012;102:412-6.
539. Borkosky SL, Roukis TS. Incidence of repeat amputation after partial first ray amputation associated with diabetes mellitus and peripheral neuropathy: an 11-year review. *J Foot Ankle Surg* 2013;52:335-8.
540. Thorud JC, Jupiter DC, Lorenzana J, Nguyen TT, Shibuya N. Reoperation and reamputation after transmetatarsal amputation: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Surg* 2016;55:1007-12.
541. Lavery LA, Lavery DC, Quebedeaux-Farnham TL. Increased foot pressures after great toe amputation in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1460-2.
542. Ballotta E, Da Giau G, Gruppo M, Mazzalai F, Martella B, Milletto C, et al. Revascularization to an isolated (blind) popliteal artery segment: a viable procedure for critical limb ischemia. *Surgery* 2009;145:426-34.
543. Mohapatra A, Henry JC, Avgerinos ED, Chaer RA, Leers SA, Boitet A, et al. Heel wounds predict mortality but not amputation after infrapopliteal revascularization. *Ann Vasc Surg* 2018;51:78-85.
544. Oliver NG, Steinberg JS, Powers K, Evans KK, Kim PJ, Attinger CE. Lower extremity function following partial calcaneotomy in high-risk limb salvage patients. *J Diabetes Res* 2015;2015:7.
545. Kodama A, Koyama A, Sugimoto M, Niimi K, Banno H, Komori K. Association between preoperative frailty and mortality in patients with critical limb ischemia following infrainguinal bypass surgery—usefulness of the Barthel index. *Circ J* 2017;82:267-74.
546. Chopra A, Azarbal AF, Jung E, Abraham CZ, Liem TK, Landry GJ, et al. Ambulation and functional outcome after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2018;67:1521-9.
547. Arsenault KA, Al-Otaibi A, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict healing complications of lower limb amputations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:329-36.
548. Dillingham TR, Pezzin LE, Shore AD. Reamputation, mortality, and health care costs among persons with

- dysvascular lower-limb amputations. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:480-6.
549. Kono Y, Muder RR. Identifying the incidence of and risk factors for reamputation among patients who underwent foot amputation. *Ann Vasc Surg* 2012;26:1120-6.
 550. Beaulieu RJ, Grimm JC, Lyu H, Abularrage CJ, Perler BA. Rates and predictors of readmission after minor lower extremity amputations. *J Vasc Surg* 2015;62:101-5.
 551. Landry CJ, Silverman DA, Liem TK, Mitchell EL, Moneta GL. Predictors of healing and functional outcome following transmetatarsal amputations. *Arch Surg* 2011;146:1005-9.
 552. Quigley M, Dillon MP. Quality of life in persons with partial foot or transtibial amputation: a systematic review. *Prosthet Orthot Int* 2016;40:18-30.
 553. O'Brien PJ, Cox MW, Shortell CK, Scarborough JE. Risk factors for early failure of surgical amputations: an analysis of 8, 878 isolated lower extremity amputation procedures. *J Am Coll Surg* 2013;216:836-42.
 554. Waton S, Johal A, Heikkila K, Cromwell D, Loftus I. National Vascular Registry: 2015 annual report. London: The Royal College of Surgeons of England; November 2015.
 555. van Netten JJ, Fortington LV, Hinchliffe RJ, Hijmans JM. Early post-operative mortality after major lower limb amputation: a systematic review of population and regional based studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51: 248-57.
 556. Uzzaman MM, Jukaku S, Kambal A, Hussain ST. Assessing the long-term outcomes of minor lower limb amputations: a 5-year study. *Angiology* 2011;62:365-71.
 557. Wilbek TE, Jansen RB, Jørgensen B, Svendsen OL. The diabetic foot in a multidisciplinary team setting. Number of amputations below ankle level and mortality. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:535-40.
 558. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D, Park KW. Peri-operative and long-term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and nondiabetics. *Anesth Analg* 2005;100:1241-7.
 559. Fortington LV, Geertzen JH, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:124-31.
 560. Inderbitzi R, Buettiker M,ENZler M. The long-term mobility and mortality of patients with peripheral arterial disease following bilateral amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:59-64.
 561. Hoffmann M, Kujath P, Flemming A, Proß M, Begum N, Zimmermann M, et al. Survival of diabetes patients with major amputation is comparable to malignant disease. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:265-71.
 562. The Vascular Society of Great Britain and Ireland quality improvement framework for major amputation surgery. A best practice clinical care pathway for major amputation surgery. Available at: https://www.vascularsociety.org.uk/_userfiles/pages/files/Resources/Vasc_Soc_Amputation_Paper_V2.pdf. Accessed March 2017.
 563. Karam J, Shepard A, Rubinfield I. Predictors of operative mortality following major lower extremity amputations using the National Surgical Quality Improvement Program public use data. *J Vasc Surg* 2013;58:1276-82.
 564. Fisher SV, Gullickson G Jr. Energy cost of ambulation in health and disability: a literature review. *Arch Phys Med Rehabil* 1978;59:124-33.
 565. Ali MM, Loretz L, Shea A, Poorvu E, Robinson WP, Schanzer A, et al. A contemporary comparative analysis of immediate postoperative prosthesis placement following below-knee amputation. *Ann Vasc Surg* 2013;27:1146-53.
 566. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Lower limb amputation: working together. Available at: <http://www.ncepod.org.uk/2014report2/downloads/WorkingTogetherFullReport.pdf>. Accessed March 2017.
 567. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 568. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JI, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
 569. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1157-64.
 570. Dörffler-Melly J, Koopman MM, Prins MH, Büller HR. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD002071.
 571. Soden PA, Zettervall SL, Ultee KH, Landon BE, O'Malley AJ, Goodney PP, et al. Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 2016;64:1633-44.e1.
 572. Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013;127:2307-15.
 573. Iftikhar O, Oliveros K, Tafur AJ, Casanegra AI. Prevention of femoropopliteal in-stent restenosis with cilostazol: a meta-analysis. *Angiology* 2016;67:549-55.
 574. Soga Y, Takahara M, Iida O, Yamauchi Y, Hirano K, Fukunaga M, et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-Knee Artery Disease after Balloon Angioplasty in PatiEnts with Severe Limb Ischemia (CABBAGE Trial). *Ann Vasc Surg* 2017;45:22-8.
 575. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
 576. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.
 577. Sarac TP, Huber TS, Back MR, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446-57.
 578. Geraghty AJ, Welch K. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD000536.
 579. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, et al. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007;46:1160-6.
 580. Mewissen MW. Self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal segment: technique and mid-term results. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004;7:2-5.
 581. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701-10.
 582. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, et al. Sustained benefit at 2 years of primary

- femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115:2745-9.
583. Laird JR, Jain A, Zeller T, Feldman R, Scheinert D, Popma JJ, et al. Nitinol stent implantation in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the Complete SE Multicenter Trial. *J Endovasc Ther* 2014;21:202-12.
 584. Idu MM, Blankstein JD, de Gier P, Truyen E, Buth J. Impact of a color-flow duplex surveillance program on infrainguinal vein graft patency: a five-year experience. *J Vasc Surg* 1993;17:42-53.
 585. Lundell A, Lindblad B, Bergqvist D, Hansen F. Femoropopliteal-crural graft patency is improved by an intensive surveillance program: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1995;21:26-34.
 586. Ihlberg L, Luther M, Tierala E, Lepantalo M. The utility of duplex scanning in infrainguinal vein graft surveillance: results from a randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:19-27.
 587. Ihlberg L, Luther M, Alback A, Kantonen I, Lepantalo M. Does a completely accomplished duplex-based surveillance prevent vein-graft failure? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:395-400.
 588. Bandyk DF. Infrainguinal vein bypass graft surveillance: how to do it, when to intervene, and is it cost-effective? *J Am Coll Surg* 2002;194:S40-52.
 589. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005;112:1985-91.
 590. Baril DT, Rhee RY, Kim J, Makaroun MS, Chaer RA, Marone LK. Duplex criteria for determination of in-stent stenosis after angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. *J Vasc Surg* 2009;49:133-9.
 591. Saarinen E, Laukontaus SJ, Albäck A, Venermo M. Duplex surveillance after endovascular revascularisation for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:418-21.
 592. Armstrong PA, Bandyk DF. Surveillance after peripheral artery angioplasty and stenting. In: Zierler E, editor. *Strandness's duplex scanning in vascular disorders*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 169-76.
 593. Baril DT, Marone LK. Rationale and benefits of surveillance after percutaneous transluminal angioplasty and stenting of iliac and femoral arteries. In: AbuRahma AF, Bandyk DF, editors. *Noninvasive vascular diagnosis: a practical guide to therapy*. London: Springer; 2013. p. 339-46.
 594. Mewissen MW, Kinney EV, Bandyk DF, Reifsnnyder T, Seabrook GR, Lipchik EO, et al. The role of duplex scanning versus angiography in predicting outcome after balloon angioplasty in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg* 1992;15:860-5.
 595. Spijkerboer AM, Nass PC, de Valois JC, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Mali WP. Evaluation of femoropopliteal arteries with duplex ultrasound after angioplasty. Can we predict results at one year? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:418-23.
 596. Kasirajan K, Gray B, Beavers FP, Clair DG, Greenberg R, Mascha E, et al. Rheolytic thrombectomy in the management of acute and subacute limb-threatening ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:413-21.
 597. Sarac TP, Hilleman D, Arko FR, Zarins CK, Ouriel K. Clinical and economic evaluation of the Trellis thrombectomy device for arterial occlusions: preliminary analysis. *J Vasc Surg* 2004;39:556-9.
 598. Sacks D, Robinson ML, Summers TA, Marinelli DL. The value of duplex sonography after peripheral artery angioplasty in predicting subacute restenosis. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:179-83.
 599. Tielbeek AV, Rietjens E, Buth J, Vroegindeweij D, Schol FP. The value of duplex surveillance after endovascular intervention for femoropopliteal obstructive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:145-50.
 600. Mills JL, Bandyk DF, Gahtan V, Esses GE. The origin of infrainguinal vein graft stenosis: a prospective study based on duplex surveillance. *J Vasc Surg* 1995;21:16-25.
 601. Avino AJ, Bandyk DF, Gonsalves AJ, Johnson BL, Black TJ, Zwiebel BR, et al. Surgical and endovascular intervention for infrainguinal vein graft stenosis. *J Vasc Surg* 1999;29:60-71.
 602. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Farah W, Haydour Q, Zierler RE, Wang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasound surveillance for infrainguinal vein bypass grafts. *J Vasc Surg* 2017;66:1885-91.e8.
 603. Björkman P, Peltola E, Albäck A, Venermo M. Peripheral vascular restenosis: a retrospective study on the use of drug-eluting balloons in native arteries, vein grafts and dialysis accesses. *Scand J Surg* 2017;106:158-64.
 604. Jongsma H, Akkersdijk GP, de Smet A, Vroegindeweij D, de Vries JPM, Fioole B. Drug-eluting balloons and uncoated balloons perform equally to rescue infrainguinal autologous bypasses at risk. *J Vasc Surg* 2017;66:454-60.
 605. Dunlop P, Sayers RD, Naylor AR, Bell PR, London NJ. The effect of a surveillance programme on the patency of synthetic infrainguinal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:441-5.
 606. Aune S, Pedersen OM, Trippstad A. Surveillance of above-knee prosthetic femoropopliteal bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:509-12.
 607. Calligaro KD, Doerr K, McAfee-Bennett S, Krug R, Raviola CA, Dougherty MJ. Should duplex ultrasonography be performed for surveillance of femoropopliteal and femorotibial arterial prosthetic bypasses? *Ann Vasc Surg* 2001;15:520-4.
 608. Mohler ER, Gornik HL, Gerhard-Herman M, Misra S, Olin JW, Zierler RE. ACCF/ACR/AIUM/ASE/ACV/CAV/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 Appropriate Use Criteria for Peripheral Vascular Ultrasound and Physiological Testing Part I: Arterial Ultrasound and Physiological Testing: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, American Society of Echocardiography, American Society of Nephrology, Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:242-76.
 609. Stone PA, Armstrong PA, Bandyk DF, Keeling WB, Flaherty SK, Shames ML, et al. Duplex ultrasound criteria for femorofemoral bypass revision. *J Vasc Surg* 2006;44:496-502.
 610. Fitzgerald RH, Mills JL, Joseph W, Armstrong DG. The diabetic rapid response acute foot team: 7 essential skills for targeted limb salvage. *Eplasty* 2009;9:e15.
 611. Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL Sr, Armstrong DG. Toe and flow: essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg* 2010;52:235-7S.
 612. Armstrong DG, Mills JL. Juggling risk to reduce amputations: the three-ring circus of infection, ischemia and tissue loss-dominant conditions. *Wound Med* 2013;1:13-4.

613. Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:377-83.
614. Armstrong DG, Lavery LA, Nixon BP, Boulton AJ. It's not what you put on, but what you take off: techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 2):S92-9.
615. Bus SA, Armstrong DG, van Deursen RW, Lewis J, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. Available at: www.iwgdf.org/files/2015/website_footwearoffloading.pdf. Accessed October 30, 2018.
616. Pappalardo J, Plemmons B, Armstrong D. Wound healing simplification: a vertical and horizontal philosophy illustrated. *J Wound Technol* 2013;19:38-9.
617. Rose JF, Giovenco N, Mills JL, Najafi B, Pappalardo J, Armstrong DG. Split-thickness skin grafting the high-risk diabetic foot. *J Vasc Surg* 2014;59:1657-63.
618. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367-75.
619. Armstrong DG, Lavery LA, Frykberg RG, Wu SC, Boulton AJ. Validation of a diabetic foot surgery classification. *Int Wound J* 2006;3:240-6.
620. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *Am J Med* 2007;120:1042-6.
621. Arad Y, Fonseca V, Peters A, Vinik A. Beyond the monofilament for the insensate diabetic foot. A systematic review of randomized trials to prevent the occurrence of plantar foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1041-6.
622. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1982-9.
623. Cook JA, McCulloch P, Blazeby JM, Beard DJ, Marinac-Dabic D, Sedrakyan A. IDEAL framework for surgical innovation 3: randomised controlled trials in the assessment stage and evaluations in the long term study stage. *BMJ* 2013;346.
624. Ergina PL, Barkun JS, McCulloch P, Cook JA, Altman DG. IDEAL framework for surgical innovation 2: observational studies in the exploration and assessment stages. *BMJ : British Medical Journal* 2013;346:f2820.
625. Hirst A, Philippou Y, Blazeby J, Campbell B, Campbell M, Feinberg J, et al. No surgical innovation without evaluation: evolution and further development of the IDEAL framework and recommendations. *Ann Surg* 2019;269:211-20.
626. McCulloch P, Cook JA, Altman DG, Heneghan C, Diener MK. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ* 2013;346:f3012.
627. Sedrakyan A, Campbell B, Merino JG, Kuntz R, Hirst A, McCulloch P. IDEAL-D: a rational framework for evaluating and regulating the use of medical devices. *BMJ* 2016;353:i2372.
628. Behrendt CA, Bertges D, Eldrup N, Beck AW, Mani K, Venermo M, et al. International Consortium of Vascular Registries consensus recommendations for peripheral revascularisation registry data collection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:217-37.
629. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65-74.
630. Bothwell LE, Podolsky SH. The emergence of the randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 2016;375:501-4.
631. Avery KN, Williamson PR, Gamble C, O'Connell Francischetto E, Metcalfe C, Davidson P, et al. Informing efficient randomised controlled trials: exploration of challenges in developing progression criteria for internal pilot studies. *BMJ Open* 2017;7:e013537.
632. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FC, Gillespie I, et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial. *Health Technol Assess* 2010;14:1-210, iii-iv.
633. Nordanstig J, Wann-Hansson C, Karlsson J, Lundström M, Pettersson M, Morgan MB. Vascular Quality of Life Questionnaire-6 facilitates health-related quality of life assessment in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2014;59:700-7.e1.
634. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006;43:742-51.e1.
635. Clark TC, Altman DG, Stavola BL. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002;359:1309-10.
636. Clark TC, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer* 2003;89:232.
637. von Allmen RS, Weiss S, Tevaearai HT, Kuemmerli C, Tinner C, Carrel TP, et al. Completeness of follow-up determines validity of study findings: results of a prospective repeated measures cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0140817.
638. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) working group. Available at: www.gradeworkinggroup.org. Accessed October 30, 2018.
639. Conte MS, Farber A. Revascularization for chronic limb-threatening ischaemia. *Br J Surg* 2015;102:1007-9.
640. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:14.
641. Carls GS, Gibson TB, Driver VR, Wrobel JS, Garoufalos MC, DeFrancis RR, et al. The economic value of specialized lower-extremity medical care by podiatric physicians in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011;101:93-115.
642. Chan B, Cadarette S, Wodchis W, Wong J, Mittmann N, Krahn M. Cost-of-illness studies in chronic ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2017;26(Suppl 4):S4-14.
643. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2129-34.
644. Centers for Disease Control and Prevention. United States hospital discharge data, 2012. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nhds/>. Accessed October 30, 2018.
645. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care* 2017;40:936-42.
646. Ü Gök, Selek Ö, Selek A, Güdük A, Güner MÇ. Survival evaluation of the patients with diabetic major lower-extremity amputations. *Musculoskelet Surg* 2016;100:145-8.
647. Robbins JM, Strauss C, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98:489-93.
648. Sugerman D. Centers of excellence. *JAMA* 2013;310:994.

649. Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL Sr, Armstrong DG. Toe and flow. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010;100:342-8.
650. Rogers LC, Armstrong DG. Podiatry care. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1747-60.
651. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-62.
652. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-21.
653. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011;101:437-46.
654. Wukich DK, Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Burns PR, Frykberg RG, et al. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide. *Diabetes Care* 2013;36:2862-71.
655. Snyder RJ, Frykberg RG, Rogers LC, Applewhite AJ, Bell D, Bohn G, et al. The management of diabetic foot ulcers through optimal off-loading. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014;104:555-67.
656. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63(Suppl):3S-21S.
657. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic foot problems: prevention and management. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>. Accessed October 30, 2018.
658. World Union of Wound Healing Societies, Position Document. Local management of diabetic foot ulcers. Available at: http://www.wuwhs2016.com/files/WUWHS_DFUs_web.pdf. Accessed October 30, 2018.
659. Wrobel JS, Robbins J, Armstrong DG. The high-low amputation ratio: a deeper insight into diabetic foot care? *J Foot Ankle Surg* 2006;45:375-9.
660. International Diabetes Federation. The diabetic foot: amputations are preventable. Available at: http://www.idf.org/Position_statements/diabetic_foot. Accessed July 30, 2008.
661. World Health Organization. World Diabetes Day: too many people are losing lower limbs unnecessarily to diabetes [press release]. Available at: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/en/>. Accessed July 30, 2008.
662. Sanders LJ, Robbins JM, Edmonds ME. History of the team approach to amputation prevention: pioneers and milestones. *J Vasc Surg* 2010;52:3S-16S.
663. Van Gils CC, Wheeler LA, Mellstrom M, Brinton EA, Mason S, Wheeler CG. Amputation prevention by vascular surgery and podiatry collaboration in high-risk diabetic and nondiabetic patients. The Operation Desert Foot experience. *Diabetes Care* 1999;22:678-83.
664. Wrobel JS, Robbins JM, Charns MP, Bonacker KM, Reiber GE, Pogach L. Diabetes-related foot care at 10 Veterans Affairs medical centers: must do's associated with successful microsystems. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32:206-13.
665. Driver VR, Madsen J, Goodman RA. Reducing amputation rates in patients with diabetes at a military medical center. The Limb Preservation Service model. *Diabetes Care* 2005;28:248-53.
666. Armstrong DG, Bharara M, White M, Lepow B, Bhatnagar S, Fisher T, et al. The impact and outcomes of establishing an integrated interdisciplinary surgical team to care for the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:514-8.
667. Sloan FA, Feinglos MN, Grossman DS. Receipt of care and reduction of lower extremity amputations in a nationally representative sample of U.S. elderly. *Health Serv Res* 2010;45(Pt 1):1740-62.
668. Schmidt BM, Wrobel JS, Munson M, Rothenberg G, Holmes CM. Podiatry impact on high-low amputation ratio characteristics: a 16-year retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;126:272-7.
669. van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004;27:1042-6.
670. Pedrosa H, Boulton AJ, Oliveira Dias MS. The diabetic foot in Brazil. In: Boulton AJ, Cavanagh PR, Rayman G, editors. *The foot in diabetes*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006. p. 364-74.
671. Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:153-8.
672. Rubio JA, Aragón-Sánchez J, Jiménez S, Guadalix G, Albarracín A, Salido C, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int Low Extrem Wounds* 2014;13:22-6.
673. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF, Connolly VM. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care. Continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 2008;31:459-63.
674. Williams DT, Powell-Chandler A, Qureshi Q, Zaidi A, Whitaker CJ. Improved limb salvage for patients with vascular disease and tissue loss associated with new model of provision targeted at the diabetic foot. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;135:50-7.
675. Eskelinen E, Eskelinen A, Albäck A, Lepäntalo M. Major amputation incidence decreases both in non-diabetic and in diabetic patients in Helsinki. *Scand J Surg* 2006;95:185-9.
676. Laakso M, Honkasalo M, Kiiski J, Ala-Houhala M, Haapasalo H, Laine HJ, et al. Re-organizing inpatient care saves legs in patients with diabetic foot infections. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;125:39-46.
677. Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet* 2013;382:1312-4.
678. Health in India. Government of India. Available at: http://mospi.nic.in/sites/default/files/publication_reports/nss_rep574.pdf. Accessed December 7, 2018.
679. Kapoor A, Vora A, Nataraj G, Mishra S, Kerkar P, Manjunath CN. Guidance on reuse of cardio-vascular catheters and devices in India: a consensus document. *Indian Heart J* 2017;69:357-63.
680. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011245. doi: 10.1161/JAHA.118.011245. Accessed April 21, 2019.

Additional material for this article may be found online at www.jvascsurg.org.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (только онлайн)

- de Graaff JC, Ubbink DT, Legemate DA, de Haan RJ, Jacobs MJ. Interobserver and intraobserver reproducibility of peripheral blood and oxygen pressure measurements in the assessment of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg* 2001;33:1033-40.
- Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg* 2016;63:29S-36S.e2.
- Brownrigg J, Hinchliffe R, Apelqvist J, Boyko E, Fitridge R, Mills J, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl 1):119-27.
- Beropoulos E, Stavroulakis K, Schwindt A, Stachmann A, Torsello G, Bisdas T. Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;64:95-103.
- Ward R, Dunn J, Clavijo L, Shavelle D, Rowe V, Woo K. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high WIFI amputation scores. *Ann Vasc Surg* 2017;38:84-9.
- Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Meng Y, Wyers MC, Hamdan AD, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;64:616-22.
- Lijmer JC, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:391-8.
- 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;48:1197-203.
- Salaun P, Desormais I, Lapebie FX, Riviere AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of ankle pressure, systolic toe pressure, and transcutaneous oxygen pressure to predict major amputation after 1 year in the COPART cohort. *Angiology* 2018. 3319718793566.
- Larch E, Minar E, Ahmadi R, Schnurer G, Schneider B, Stumpflen A, et al. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with anterograde intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 1997;25:629-36.
- Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology* 2000;216:67-77.
- Adriaensens ME, Kock MC, Stijnen T, van Sambeek MR, van Urk H, Pattynama PM, et al. Peripheral arterial disease: therapeutic confidence of CT versus digital subtraction angiography and effects on additional imaging recommendations. *Radiology* 2004;233:385-91.
- Collins R, Burch J, Cranney G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 2007;334:1257.
- Hingorani AP, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Schutzer R, Yorkovich W, et al. A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography, and duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization. *Ann Vasc Surg* 2004;18:294-301.
- Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Puggioni A, Shiferson A, Tran V, et al. Limitations of and lessons learned from clinical experience of 1,020 duplex arteriography. *Vascular* 2008;16:147-53.
- Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-24.
- Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:91-5.
- Flaglia E, Clerici G, Scatena A, Caminiti M, Curci V, Morabito A, et al. Effectiveness of combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in reducing mortality in diabetic patients with critical limb ischemia: an observational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:292-7.
- Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000697.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
- Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
- Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-15.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139.
- Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000123.
- Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin

- therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:47-54.
32. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
 33. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;55:48-53.
 34. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
 35. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG, et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35-74 years: the Cardiovascular Disease Policy Model. *Hypertension* 2016;68:88-96.
 36. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
 37. van Dieren S, Kengne AP, Chalmers J, Beulens JW, Davis TM, Fulcher G, et al. Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes—the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:426-32.
 38. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
 39. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
 40. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol* 1998;53:342-4.
 41. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010;254:261-9.
 42. Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, Hillis GS, Harrap S, Neal B, et al. The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open* 2016;6:e009668.
 43. Newhall K, Suckow B, Spangler E, Brooke BS, Schanzer A, Tan TW, et al. Impact and duration of brief surgeon-delivered smoking cessation advice on attitudes regarding nicotine dependence and tobacco harms for patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg* 2017;38:113-21.
 44. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Gossios TD, Gioulema O, Anagnostis P, et al. The impact of smoking on cardiovascular outcomes and comorbidities in statin-treated patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of the GREACE study. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:779-84.
 45. Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S. Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:75-81.
 46. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J* 2011;75:2885-92.
 47. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg* 2008;48:1464-71.
 48. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51(Suppl):52S-68S.
 49. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1186-95.
 50. Simons JP, Goodney PP, Flahive J, Hoel AW, Hallett JW, Kraiss LW, et al. A comparative evaluation of risk-adjustment models for benchmarking amputation-free survival after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2016;63:990-7.
 51. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylonen K, Lepantalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* 2007;31:217-25; discussion: 226-7.
 52. Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW Jr, Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care* 2008;31:26-9.
 53. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26:1879-82.
 54. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010;56:44-50.
 55. Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. *Wound Repair Regen* 2008;16:19-22.
 56. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:1642-51.e3.
 57. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg* 2014;60:1535-41.
 58. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg* 2015;61:939-44.
 59. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Buck DB, Zettervall SL, Ultee KH, et al. VESS16. Predictive ability of the SVS Lower Extremity Guidelines Committee Wound, Ischemia, and Foot Infection (WIFI) scale for first-time revascularizations. *J Vasc Surg* 2015;61:24S-5S.
 60. Causey MW, Ahmed A, Wu B, Casper WJ, Reyzelman A, Vartanian SM, et al. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg* 2016;63:1563-73.e2.

61. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg* 2017;66:488-98.e2.
62. Seeger JM, Schmidt JH, Flynn TC. Preoperative saphenous and cephalic vein mapping as an adjunct to reconstructive arterial surgery. *Ann Surg* 1987;205:733-9.
63. Wengerter KR, Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, Rivers SP. Influence of vein size (diameter) on infrapopliteal reversed vein graft patency. *J Vasc Surg* 1990;11:525-31.
64. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Belkin M, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007;46:1180-90; discussion: 1190.
65. Harvard TR, Ingegnio MD, Carlton L, Flynn TC, Seeger JM. Limb-threatening ischemia due to multilevel arterial occlusive disease. Simultaneous or staged inflow/outflow revascularization. *Ann Surg* 1995;221:498-503; discussion: 503-6.
66. Zukauskas G, Ulevicius H, Triponis V. Sequential aortofemoropopliteal/distal bypass for treatment of critical lower-limb ischaemia. *Cardiovasc Surg* 1995;3:671-8.
67. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:1376-83.
68. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011;53:1728-37.
69. Deloose K, Bosiers M, Callaert J, Verbist J, Vermassen F, Scheinert D, et al. Primary stenting is nowadays the gold standard treatment for TASC II A & B iliac lesions: the definitive MISAGO 1-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017;58:416-21.
70. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhfar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443-55.
71. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460-71.
72. Ricco JB, Probst H. Long-term results of a multicenter randomized study on direct versus crossover bypass for unilateral iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008;47:45-53; discussion: 53-4.
73. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, Lamuraglia GM, Chung TK, Cambria RP. Common femoral artery occlusive disease: contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;48:872-7.
74. Ballotta E, Gruppo M, Mazzalai F, Da Giau G. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: an 8-year single-center prospective study. *Surgery* 2010;147:268-74.
75. Chang RW, Goodney PP, Baek JH, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2008;48:362-7.
76. Baumann F, Ruch M, Willenberg T, Dick F, Do DD, Keo HH, et al. Endovascular treatment of common femoral artery obstructions. *J Vasc Surg* 2011;53:1000-6.
77. Bonvini RF, Rastan A, Sixt S, Noory E, Schwarz T, Frank U, et al. Endovascular treatment of common femoral artery disease: medium-term outcomes of 360 consecutive procedures. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:792-8.
78. Gouëffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, Rosset E, Favre JP, Salomon du Mont L, et al. Stenting or surgery for de novo common femoral artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1344-54.
79. Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH, Kalish JA, Robinson WP, Eberhardt RT, et al. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2016;63:958-65.e1.
80. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2018;68:624-33.
81. Chae KJ, Shin JY. Is angiosome-targeted angioplasty effective for limb salvage and wound healing in diabetic foot? A meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0159523.
82. Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2017;65:1208-19.e1.
83. Biancari F, Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:517-22.
84. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JC, Lepantalo MJ, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2013;58:814-26.
85. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, Koya A, Akasaka N, Sasajima T. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:322-8.
86. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354:1879-88.
87. Saxon RR, Dake MD, Volgelzang RL, Katzen BT, Becker GJ. Randomized, multicenter study comparing expanded polytetrafluoroethylene-covered endoprosthesis placement with percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:823-32.
88. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:495-504.
89. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:145-53.
90. Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM. Contribution of routine intraoperative completion arteriography to early infrainguinal bypass patency. *Am J Surg* 1992;164:506-10; discussion: 510-1.
91. Bandyk DF, Mills JL, Gahtan V, Esses GE. Intraoperative duplex scanning of arterial reconstructions: fate of repaired and unrepaired defects. *J Vasc Surg* 1994;20:426-32; discussion: 432-3.
92. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004001.
93. Karanth VK, Karanth TK, Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-

- reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD011519.
94. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, Undavalli C, Wang Z, Elamin MB, et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:1330-9.e13.
 95. Vietto V, Franco JV, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD006544.
 96. Smith FB, Bradbury A, Fowkes G. Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002070.
 97. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD004123.
 98. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl 1):154-68.
 99. Santema KT, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ, Reekers JA, van Dortmont LM, Oomen A, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:112-9.
 100. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:775-83.
 101. Elsherif M, Tawfik W, Canning P, Hynes N, Sultan S. Quality of time spent without symptoms of disease or toxicity of treatment for transmetatarsal amputation versus digital amputation in diabetic patients with digital gangrene. *Vascular* 2018;26:142-50.
 102. Siracuse JJ, Jones DW, Meltzer EC, Graham AR, Salzler GG, Connolly PH, et al. Impact of "do not resuscitate" status on the outcome of major vascular surgical procedures. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1339-45.
 103. Aziz H, Branco BC, Braun J, Hughes JD, Goshima KR, Trinidad-Hernandez M, et al. The influence of do-not-resuscitate status on the outcomes of patients undergoing emergency vascular operations. *J Vasc Surg* 2015;61:1538-42.
 104. Reed AB, Delvecchio C, Ciglia JS. Major lower extremity amputation after multiple revascularizations: was it worth it? *Ann Vasc Surg* 2008;22:335-40.
 105. Rollins DL, Towne JB, Bernhard VM, Baum PL. Isolated profundaplasty for limb salvage. *J Vasc Surg* 1985;2:585-90.
 106. Miksic K, Novak B. Profunda femoris revascularization in limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986;27:544-52.
 107. Ayoub MM, Solis MM, Rogers JJ, Dalton ML. Thru-knee amputation: the operation of choice for non-ambulatory patients. *Am Surg* 1993;59:619-23.
 108. Taylor SM, Kalbaugh CA, Cass AL, Buzzell NM, Daly CA, Cull DL, et al. "Successful outcome" after below-knee amputation: an objective definition and influence of clinical variables. *Am Surg* 2008;74:607-12; discussion: 612-3.
 109. Webster JB, Hakimi KN, Czerniecki JM. Prosthetic fitting, use, and satisfaction following lower-limb amputation: a prospective study. *J Rehabil Res Dev* 2012;49:1493.
 110. Glaser JD, Bensley RP, Hurks R, Dahlberg S, Hamdan AD, Wyers MC, et al. Fate of the contralateral limb after lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2013;58:1571-7.e1.
 111. Bradley L, Kirker S. Secondary prevention of arteriosclerosis in lower limb vascular amputees: a missed opportunity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:491-3.
 112. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
 113. Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, Liao JK, et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg* 2004;39:1178-85.
 114. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;39:357-65.
 115. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, Stone DH, Kalish J, DeMartino RR, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *J Vasc Surg* 2015;61:126-33.
 116. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000535.
 117. Willigendaal EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;42:67-74.
 118. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:341-7.
 119. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-33. 833.e1-2.
 120. Gassman AA, Degner BC, Al-Nouri O, Philippi L, Hershberger R, Halandras P, et al. Aspirin usage is associated with improved prosthetic infrainguinal bypass graft patency. *Vascular* 2014;22:105-11.
 121. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 122. Cassar K, Ford I, Greaves M, Bachoo P, Brittenden J. Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *Br J Surg* 2005;92:159-65.
 123. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Reiser MF, Claussen CD, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2013;20:699-706.
 124. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol* 2012;22:1998-2006.
 125. Mills JL Sr, Wixon CL, James DC, Devine J, Westerband A, Hughes JD. The natural history of intermediate and critical vein graft stenosis: recommendations for continued surveillance or repair. *J Vasc Surg* 2001;33:273-8; discussion: 278-80.

126. Landry GJ, Moneta GL, Taylor LM, Edwards JM, Yeager RA, Porter JM. Long-term outcome of revised lower-extremity bypass grafts. *J Vasc Surg* 2002;35:56-63.
127. Nguyen LL, Conte MS, Menard MT, Gravereaux EC, Chew DK, Donaldson MC, et al. Infrainguinal vein bypass graft revision: factors affecting long-term outcome. *J Vasc Surg* 2004;40: 916-23.
128. Bui TD, Mills JL, Ihnat DM, Gruessner AC, Goshima KR, Hughes JD. The natural history of duplex-detected stenosis after femoropopliteal endovascular therapy suggests questionable clinical utility of routine duplex surveillance. *J Vasc Surg* 2012;55:346-52.
129. Humphries MD, Pevec WC, Laird JR, Yeo KK, Hedayati N, Dawson DL. Early duplex scanning after infrainguinal endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2011;53:353-8.
130. Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, Domecq JP, Hasan R, Firwana B, et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016;63:46S-58Se2.