

Настанови 2023 року Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи, Європейського товариства судинної хірургії, Товариства судинної хірургії щодо захворювання периферичних артерій у пацієнтів із цукровим діабетом і виразкою стопи

Цей документ є частиною рекомендацій Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (The International Working Group on the Diabetic Foot; IWGDF) 2023 року щодо профілактики та лікування захворювань стопи, пов'язаних із цукровим діабетом. Оригінальну версію документа можна знайти за посиланням <https://iwgdfguidelines.org/guidelines-2023/>.

Дані рекомендації можуть бути використані широким загалом медичних фахівців, у повсякденній практиці яких трапляються пацієнти із захворюваннями периферичних артерій і цукровим діабетом.

Зовнішні експерти, представники пацієнтів та процес перегляду

Процес перевірки складався з кількох етапів, у ньому взяли участь шість зовнішніх експертів, чотири представники пацієнтів та рецензенти рекомендацій Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF), Європейського товариства судинної хірургії (ESVS) і Товариства судинної хірургії (SVS). Зовнішні експерти та представники пацієнтів були з різних країн і континентів (Сінгапур, Японія, Південна Африка, Китай, Гонконг, Колумбія, Болгарія, Австралія, Англія, Сполучені Штати Америки). Спочатку було переглянуто клінічні питання, які комітет із написання запропонував розглянути, ці питання

згодом були скориговані та лягли в основу розробки настанови. Перша версія настанови була розглянута IWGDF, ESVS та членами Комітету з нагляду за документами SVS. Відредагований текст розглянуто зовнішніми експертами та представниками пацієнтів. Нову версію було подано на розгляд трьом організаціям. Комітет із написання вперше зібрався наприкінці 2020 р., а перший проект настанови було надіслано на розгляд у грудні 2022 р.

Методологія

Ці рекомендації є частиною настанов (допоміжних систематичних оглядів) IWGDF щодо лікування виразок стопи, пов'язаних із діабетом, в яких використовується одна методологія — GRADE.

Редакційна колегія IWGDF мала завдання забезпечити узгодженість цих документів один з одним. З таким підходом погодилися ESVS і виконавча рада SVS. Використана методологія детально описана в окремому документі IWGDF [1].

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) — це метод оцінки достовірності доказів (також відомий як якість доказів або оцінка впевненості в ефекті) і сили рекомендацій у сфері охорони здоров'я [2, 3]. Він забезпечує структуровану та прозору оцінку важливості

■ R. Fritidge, V. Chuter, J. L. Mills, R. J. Hinchliffe, N. Azuma, C.-A. Behrendt, E. J. Boyko, M. S. Conte, M. Humphries, L. Kirksey, K. McGinagle, S. Nikol, J. Nordanstig, V. Rowe, D. A. Russell, J. van den Berg, M. Venermo, N. C. Schaper. Practical guidelines of the International Working Group on the Diabetic Foot, European Society for Vascular Surgery, Society for Vascular Surgery on the prevention and management of diabetes-related foot disease 2023. <https://iwgdfguidelines.org/guidelines-2023/>. **Перекладено й адаптовано** групою експертів Українського судинного товариства (д. мед. н., проф. П. І. Нікульников, д. мед. н., проф. Л. М. Чорнуха, к. мед. н. А. В. Ратушнюк), Громадської організації «Українське товариство мінімально інвазивної судинної терапії» (П. А. Гиндич, д. мед. н., проф. І. Л. Савон, к. мед. н. М. О. Приступок, С. Ю. Денисов, А. М. Барський, Т. І. Лазушко), членами групи експертів МОЗ України за напрямом «Ендокринологічна допомога» (д. мед. н., проф. О. А. Товкай, д. мед. н., проф. Т. Ю. Юзвенко)

результатів альтернативних стратегій лікування, визнання цінностей і вподобань пацієнтів та суспільства, а також комплексні критерії для підвищення достовірності доказів. Це має важливе значення для тих, хто узагальнює докази для систематичних оглядів, оцінки технологій охорони здоров'я та клінічних практичних рекомендацій, а також для інших осіб, які приймають рішення.

GRADE структуровано шляхом розробки клінічних питань і вибору критичних результатів, які згодом перекладаються у формат PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Комітет із написання розробив клінічні питання, які слід дослідити після консультацій із зовнішніми експертами та представниками пацієнтів. За критично важливі результати для клінічних питань голосували члени комісії з написання. Згодом було створено PICO та проголосовано за включення членами комісії з написання. Зовнішні експерти, представники пацієнтів і комісія залучених товариств перевірили PICO, які мали бути включені.

Систематичний огляд літератури для відповіді на клінічні питання проведено відповідно до рекомендацій щодо пріоритизації джерел при написанні систематичних оглядів і метааналізів (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA) [4].

Виявлення та оцінка наявних доказів разом з основними висновками зумовили проведення трьох систематичних оглядів з діагностики, прогнозу та лікування захворювань периферичних артерій при цукровому діабеті (ЦД). Ці систематичні огляди опубліковано окремо. Популяція, яка становила інтерес, — це особи з ЦД (з/без виразки або гангрени стопи залежно від клінічного питання). Для встановлення діагнозу використовували будь-яке неінвазивне тестування біля ліжка, а підтвердженням було об'єктивне візуалізаційне дослідження. Для прогнозування втручання використано будь-яке неінвазивне тестування біля ліжка. Втручаннями були шунтування (відкрите втручання) та ендovasкулярна ревааскуляризація.

Основними результатами були загоєння ран, незначна або велика ампутація, побічні ефекти, збереження кінцівок і загоєння ран.

Після пошуку джерел всі анотації та обрані статті були прорецензовані двома авторами, як описано в систематичних оглядах. Експерти обирали дослідження, в яких принаймні 80 % учасників мали ЦД або про результати учасників із ЦД повідомлялося

окремо. Усі залучені дослідження були оцінені щодо якості та ризику упередженості за допомогою таких інструментів залежно від типу дослідження: Quality in Prognosis Studies (QUIPS), переглянутий інструмент оцінки якості для досліджень діагностичної надійності (QUADAS-2), ROBINS-I (для оцінки ризику зміщення в нерандомізованих дослідженнях втручання), шкала Ньюкасла-Оттави (для нерандомізованих досліджень, зокрема обсерваційних та когортних, в яких не було даних щодо розподілу по групах втручання, і Кокранівський ризик зміщення 2 — інструмент для рандомізованих контрольованих досліджень) [5—10]. Для кожного PICO якість доказів оцінювали за ризиком упередженості, непослідовності, неточності, упередженості публікації та загальної якості. Достовірність доказів оцінювали як «високу», «помірну», «низьку» або «дуже низьку».

Підхід GRADE від доказів до прийняття рішень використано для розробки рекомендацій під час онлайн-обговорень комісії з написання документів (усі вони були записані та доступні для подальшого перегляду секретарем). При розробці кожної рекомендації та оцінці її сили враховували такі аспекти: користь, шкода, розмір ефекту та достовірність; баланс користі та шкоди; використання ресурсів; прийнятність; здійсненність; власний капітал. Силу кожної рекомендації оцінено як «сильну» або «умовну». Усі члени комісії з написання голосували за кожну рекомендацію, для «сильної» потрібно було не менш ніж 75 % голосів, для «умовної» — 60 %. Після кожної рекомендації наведено її обґрунтування [1, 11].

Були ситуації, коли експерти не могли виявити достатньо прямих доказів, що підтверджують формулювання рекомендації, але виконання рекомендованих дій, імовірно, сприяло б явній користі або невиконання тесту чи втручання завдало б значної шкоди. У таких ситуаціях формулювали некласифіковану заяву про найкращу практику з поясненням цієї заяви та розглядали критерії GRADE для розробки такої заяви, як рекомендовано в нещодавній публікації групи GRADE на цю тему [12]. Відповідно до GRADE такі рекомендації мають бути сформульовані як твердження, що потребують виконання, якщо їх вважають необхідними для практики та якщо бажані ефекти втручання значно переважають його небажані ефекти. Хоча в цих випадках відсутні прямі докази, вони мають бути підтверджені непрямими доказами. Для клінічного питання про використання сучасних медичних методів лікування для зниження серцево-судинного ризику або ускладнень нижніх

кінцівки в осіб із діабетом і симптоматичним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) не проводили систематичного огляду та не розробляли детальних рекомендацій, оскільки нещодавно опубліковано високоякісні настанови щодо цих питань [13—20]. Однак, щоб надати читачеві повний огляд, експерти створили короткий виклад цих настанов щодо клінічного питання і адаптували їх для осіб із ЦД та симптоматичним ЗПА. Ці рекомендації також були сформульовані як заяви про передову практику. Для деяких рекомендацій існують докази високої якості, як зазначено в інших настановах таких організацій, як ESVS, SVS і Американська діабетична асоціація, але для інших рекомендацій є докази меншої якості. Щоб не повторювати всі ці рекомендації, що ґрунтуються на доказах, розроблені іншими відповідними організаціями, ми вирішили зробити некласифіковані заяви про найкращі практики з посиланнями на відповідні рекомендації. Комісія з написання розглянула теми для майбутніх досліджень і проголосувала за те, щоб зосередитися на 5 ключових темах, які обговорюються в кінці настанови.

Рекомендації та відповідні обґрунтування були розглянуті міжнародними зовнішніми експертами та комітетами, відповідальними за розробку настанов трьох зазначених товариств. Додаткові відомості наведено в методологічному документі з рекомендаціями IWGDF [1]. Базові матеріали, які експерти розробили, тобто три систематичні огляди, відповідні таблиці доказів для кожного систематичного огляду, а також підсумкові таблиці суджень, які були основою для формулювання кожної рекомендації та заяви про найкращу практику, можна знайти в додаткових матеріалах до цієї статті. Ці систематичні огляди надають докази для ґрадуєваних рекомендацій, наведених у настанові.

Цільова популяція та цільова аудиторія

Виразки або гангрена стопи, що погано загоюються, в осіб із ЦД часто спричинені кількома чинниками, що діють разом. Основною цільовою популяцією цієї настанови є особи з ЦД із виразкою стопи або гангrenoю на будь-якій ділянці стопи (з невротатією чи без неї), у яких наявність ЗПА могла призвести до розвитку виразки та/або її поганого загоєння. Вторинною цільовою групою є особи з ЦД, у яких розглядалася або потребувала заперечення наявності ЗПА. Особи з ізольованими венозними виразками, виразками вище за гомілку, гострою ішемією

кінцівок, емболією та неатеросклеротичними хронічними судинними захворюваннями нижніх кінцівок не належали до цільової популяції.

Основною цільовою аудиторією цієї настанови є фахівці із судинних захворювань та інші медичні працівники, які беруть участь у діагностиці, лікуванні та профілактиці пов'язаних із діабетом виразок стопи та гангрен і працюють у первинній, вторинній та третинній ланках медичної допомоги.

Після узгодження настанови з представниками пацієнтів буде обговорено, які елементи настанови слід внести до «Інформації для пацієнтів». Буде складено список пунктів, які слід висвітлити в цій інформації. З огляду на культурні та мовні відмінності, остаточний текст має бути створений на національному або місцевому рівні.

Групова політика щодо конфлікту інтересів

Три організації, які беруть участь у цих настановах, зобов'язуються розробити надійні настанови з клінічної практики завдяки прозорості та повному розкриттю інформації тими, хто бере участь у розробці настанов. Щоб запобігти значному конфлікту інтересів, членам комісії з написання документів не дозволялося виконувати функції посадових осіб, членів правління, довірених осіб, власників або співробітників компанії, прямо чи опосередковано пов'язаної з темою цієї настанови. Перед першим і останнім засіданням комісії з написання документів її членів попросили повідомити про будь-який конфлікт інтересів в письмовій формі. Крім того, на початку кожної зустрічі також задавали це запитання, у разі ствердної відповіді членів просили подати оновлену форму щодо конфлікту інтересів. Під конфліктом інтересів розуміли дохід, отриманий від біомедичних компаній, виробників пристроїв, фармацевтичних компаній або інших компаній, що виробляють продукцію, пов'язану з цією сферою. Крім того, кожного разу необхідно було повідомляти про право власності на акції, опціони чи облігації компанії, будь-які консультації, членство в науково-дорадчому комітеті або лекції для компанії, гранти на дослідження, дохід від патентів. Ці доходи можуть бути особистими або отриманими установою, з якою член мав зв'язок. Розкриття інформації розглядали три організації (див. www.iwgdfguidelines.org). Жодна компанія не була залучена до розробки чи перегляду настанов. За участь у розробці настанови жоден з учасників не отримав оплати чи будь-якої винагороди.

Терміни та визначення

Визначення та критерії захворювань стопи, пов'язані з діабетом, були стандартизовані і оновлені групою IWGDF [21]. У цій настанові експерти використовували таку термінологію.

Тест біля ліжка: будь-який неінвазивний тест для оцінки ЗПА на нижній кінцівці з використанням вимірювання кровотоку, який можна провести біля ліжка.

Хронічна ішемія, що загрожує втратою кінцівки (ХІЗБК): клінічний синдром, спричинений наявністю захворювання периферичних артерій у поєднанні з болем у стані спокою, гангrenoю або виразкою стопи тривалістю щонайменше 2 тиж. Венозні, емболічні, неатеросклеротичні та травматичні причини заперечено;

Мікроангіопатія, пов'язана з діабетом: патологічні структурно-функціональні зміни мікроциркуляції в осіб із ЦД, які можуть виникнути в будь-якій частині тіла внаслідок захворювання.

Діабетична виразка стопи: дефект шкіри стопи, який охоплює щонайменше епідерміс і частину дерми в осіб із діабетом і зазвичай супроводжується нейропатією та/або ЗПА нижніх кінцівок.

Діабетична гангрена стопи: стан, який виникає, коли тканина відмирає через недостатнє кровопостачання, інфекцію або травму.

Перфузія стопи: тканинна перфузія означає об'єм крові, що протікає через шкіру, і часто виражається в мл крові/100 г тканини. Щодо клінічної оцінки стопи, то перфузію традиційно оцінюють вимірюванням систолічного артеріального тиску на рівні артерій щиколотки та пальців стопи. Вимірювання тиску може бути оманливим в осіб із діабетом через часту наявність медіального кальцинозу. Це зумовило розробку альтернативних клінічно використовуваних засобів оцінки тканинної перфузії: $TcPO_2$ (черезшкірний тиск кисню), перфузійний тиск у шкірі, час прискорення кровотоку артерій стопи та NIRS (спектроскопія в ближній інфрачервоній області).

Мультидисциплінарна команда: група фахівців із відповідних клінічних дисциплін, чия взаємодія забезпечена командними функціями та процесами для досягнення сприятливого результату, визначеного командою та людиною.

Захворювання периферичних артерій (ЗПА): обструктивне атеросклеротичне захворювання судин, артерій від аорти до стопи з клінічними симптомами, ознаками або аномаліями при неінвазивній або інвазивній оцінці судин, що призводить до порушення або погіршення кровообігу в одній або кількох кінцівках.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДАЦІЙ

Рекомендація	Ступінь	Рівень доказів
Діагностика		
1 В особи із ЦД без виразки стопи, зберіть відповідний анамнез щодо захворювання периферичних артерій та огляньте стопу на ознаки ішемії, визначте пульс на нижніх кінцівках. Для профілактики огляд слід проводити один раз на рік або під час кожного звернення за наявності скарг	Сильний	Низький
2 Для особи із ЦД без виразки стопи, якщо є підозра на ЗПА, розгляньте можливість виконання доплерографії нижніх кінцівок у поєднанні з визначенням кістчково-плечового індексу (КПІ) і пальце-плечового індексу (ППІ). Можливості заперечити ЗПА за допомогою лише одного показника немає. Однак ЗПА менш імовірне у разі КПІ 0,9—1,3, ППІ > 0,70 і трифазного або двофазного доплерівського сигналу на артеріях стопи	Умовний	Низький
3 В особи із ЦД і виразкою або гангrenoю стопи необхідно зібрати відповідний анамнез щодо ЗПА, оглянути її щодо ознак ішемії та пропальпувати пульс на стопі	Сильний	Низький
4 В особи із ЦД і виразкою стопи або гангrenoю оцініть доплерівський сигнал на стопі в поєднанні з визначенням КПІ та ППІ, щоб визначити наявність ЗПА. Можливості заперечити ЗПА за допомогою лише одного показника немає. Однак ЗПА менш імовірний за наявності КПІ 0,9—1,3, ППІ > 0,70, і трифазних або двофазних доплерівських сигналів	Сильний	Низький
5 В особи із ЦД без виразки стопи, для якої розглядається неекстрена інвазивна операція на стопі, слід заперечити ЗПА за допомогою оцінки доплерівських сигналів на стопі у поєднанні з визначенням КПІ та ППІ	Найкраща практика	

Прогноз

6	В особи із ЦД і виразкою стопи або гангrenoю розгляньте можливість вимірювання тиску на кісточки та визначення КПІ, що допоможе оцінити ймовірність загоєння або ампутації.	Умовний	Низький
	Тиск на кісточки та КПІ є слабким провісником загоєння. Низький тиск на рівні гомілковостопного суглоба (наприклад, < 50 мм рт. ст.) або КПІ (наприклад, < 0,5) може бути пов'язаний із більшою ймовірністю погіршення загоєння та великої ампутації		
7	В особи із ЦД і виразкою або гангrenoю стопи розгляньте можливість проведення вимірювання тиску в пальці стопи, щоб оцінити ймовірність загоєння та ампутації. Тиск у пальці стопи > 30 мм рт. ст. збільшує ймовірність загоєння до 30 %, а значення < 30 мм рт. ст. — ймовірність великої ампутації приблизно на 20 %	Умовний	Низький
8	В особи із ЦД і виразкою або гангrenoю стопи, якщо тиск у пальці стопи не можна визначити, розгляньте можливість проведення вимірювання черезшкірного тиску кисню (TcPO ₂) або перфузійного тиску у шкірі, щоб оцінити ймовірність загоєння. TcPO ₂ > 25 мм рт. ст. збільшує ймовірність загоєння до 45 %, а значення < 25 мм рт. ст. — ймовірність великої ампутації приблизно на 20 %. Перфузійний тиск у шкірі > 40 мм рт. ст. збільшує ймовірність загоєння до 30 %	Умовний	Низький
9	В особи із ЦД і виразкою стопи або гангrenoю рекомендується завжди оцінювати наявність захворювання периферичних артерій та інших причин поганого загоєння. Мікроангіопатію, пов'язану з діабетом, не слід вважати основною причиною виразки стопи, гангрені або поганого загоєння ран, не заперечивши інших причин	Умовний	Низький
10	Для особи із ЦД, ЗПА і виразкою або гангrenoю стопи розгляньте можливість використання системи класифікації ран/ішемія/інфекція стопи (Wound/Ischaemia/Foot Infection (WIFI)) для оцінки ймовірності загоєння та ризику ампутації	Умовний	Низький

Лікування

11	В особи із ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю, для якої розглядають можливість реваскуляризації, оцініть весь артеріальний кровообіг нижніх кінцівок (від аорти до стопи) з детальною візуалізацією підколінної артерії та артерій стопи	Найкраща практика	
12	В особи із ЦД, ЗПА, виразкою стопи та клінічними ознаками ішемії слід розглянути можливість проведення процедури реваскуляризації. Ознаками ішемії є відсутність пульсу, монофазні або відсутні доплерівські хвилі на артеріях стопи, тиск на кісточки < 100 мм рт. ст. або тиск у пальці стопи < 60 мм рт. ст. Зверніться до лікаря-судинного спеціаліста (лікаря-хірурга судинного), якщо велика ампутація не є невідкладною за медичними показаннями	Найкраща практика	
13	Особі із ЦД, ЗПА, виразкою стопи та тяжкою ішемією (КПІ < 0,4, тиск на кісточки < 50 мм рт. ст., тиск у пальці стопи < 30 мм рт. ст. або черезшкірний тиск кисню < 30 мм рт. ст., або монофазний чи відсутній доплерівський сигнал на артеріях стопи) слід терміново звернутися до лікаря-судинного спеціаліста (хірурга) щодо можливої реваскуляризації	Найкраща практика	
14	Особі із ЦД, ЗПА і виразкою стопи з інфекцією або гангrenoю, яка охопила будь-яку частину стопи, слід терміново звернутися до судинного фахівця, щоб визначити час процедури дренування та процедури реваскуляризації	Найкраща практика	
15	В особи із ЦД і виразкою стопи, коли стан рани погіршується або значно не поліпшується (наприклад, зменшення площі рани менше ніж на 50 % протягом 4 тиж), незважаючи на належний контроль інфекції та глюкози, догляд за раною та розвантаження, повторно оцініть стан судин і проконсультуйтеся з фахівцем із судин щодо можливої реваскуляризації	Найкраща практика	
16	Особі із ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю слід уникати реваскуляризації, якщо співвідношення ризику та користі від втручання несприятливе	Найкраща практика	
17	В особи із ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю, яка має адекватний одиничний сегмент підшкірної вени, якій показана інфраінгвінальна реваскуляризація та яка підходить для будь-якого варіанта лікування, шунтування має перевагу перед ендovasкулярною терапією	Умовне	Помірне
18	Особа із ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю має отримувати лікування в центрах, які мають досвід або швидкий доступ до ендovasкулярної та хірургічної реваскуляризації. Розгляньте рішення щодо лікування з урахуванням оцінки ризику та переваг лікування, ступеня загрози для кінцівок, анатомічної локалізації ЗПА та наявності автогенної вени	Найкраща практика	

19	В особи із ЦД, ЗПА і виразкою або гангrenoю стопи процедури ревазуляризації мають бути спрямовані на відновлення прямого кровотоку принаймні до однієї з артерій стопи	Найкраща практика
20	В особи із ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю, якій проводять ендоваскулярну процедуру, розгляньте можливість відновлення артерії, яка постачає анатомічну ділянку виразки	Умовний Дуже низький
21	В особи із ЦД і виразкою стопи або гангrenoю, яка пройшла ревазуляризацію, об'єктивно оцініть адекватність перфузії, наприклад, використовуючи неінвазивне тестування біля ліжка	Найкраща практика
22	Особі із ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю слід проводити лікування міждисциплінарною командою як частини комплексного плану лікування	Найкраща практика
23	В особи із ЦД і ЗПА мають бути такі цільові рівні: • гемоглобін A1c (HbA1c) < 8 % (< 64 ммоль/моль), у разі ризику тяжкої гіпоглікемії можна використовувати вище цільове значення HbA1c; • артеріальний тиск < 140/90 мм рт. ст., у разі ризику ортостатичної гіпотензії та інших побічних ефектів можна використовувати вищі цільові рівні; • ЛПНГ < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) і знижений принаймні на 50 % від вихідного рівня. Якщо високоінтенсивна терапія статинами (з езетимібом або без нього) добре переноситься, то рекомендовано цільовий рівень < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	Найкраща практика
24	Особу із ЦД і симптоматичним ЗПА: • слід лікувати однокомпонентною антитромбоцитарною терапією • клопідогрел можна розглядати як препарат першого вибору на відміну від ацетилсаліцилової кислоти • комбінована терапія ацетилсаліциловою кислотою (75—100 мг один раз на добу) і низькою дозою ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) може бути розглянута для осіб без високого ризику кровотечі	Найкраща практика
25	В осіб із ЦД 2 типу та ЗПА при розрахованій швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) > 30 мл/(хв · 1,73 м²), використання інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2) або агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду I при серцево-судинних захворюваннях продемонстрували користь незалежно від рівня глюкози в крові. Інгібітори SGLT-2 не слід використовувати особам із пов'язаною з діабетом виразкою стопи або гангrenoю, які раніше не приймали цих препаратів, а в осіб, які вже застосовують ці препарати, слід розглянути питання про тимчасове припинення до одужання ураженої стопи	Найкраща практика

ВСТУП

Захворюваність на діабет продовжує зростати в усіх країнах. За останніми оцінками, станом на 2023 р. близько 537 млн осіб страждають на ЦД (1 із 11 дорослих), а за прогнозом у 2045 р. їхня кількість зросте до 783 млн [22]. Діабет пов'язаний зі значним ризиком розвитку ускладнень стопи (виразка, гангрена, ампутація). Причиною нетравматичних ампутацій у 85 % пацієнтів із ЦД є виразка стопи. Щорічно реєструють близько 2 % нових випадків утворення виразок. Загальна частота виникнення виразки протягом життя — 34 % [23]. Пов'язані з діабетом ускладнення нижніх кінцівок, зокрема периферична нейропатія та ЗПА, зазвичай передують розвитку діабетичної виразки стопи (ДВС) [24]. Ці ускладнення є основною причиною інвалідності, госпіталізації та ампутації з високою смертністю після ампутації [25].

ЦД є значним чинником ризику розвитку ЗПА. У нещодавньому систематичному огляді К. Stoberock та співавт. [26] виявили, що поширеність ЗПА становила 10—26 % у загальній дорослій популяції та 20—28 % у хворих на діабет. У пацієнтів із ДВС поширеність ЗПА становила 50 %, що узгоджується з результатами багатоцентрового дослідження Eurodiale [26, 27]. ЗПА в осіб із діабетом характеризується мультисегментарною та двобічною картиною ураження, поширеною дистальніше, з довгими оклюзіями гомілкових артерій та порушенням утворення колатералей [28—30]. Діагностика ЗПА та хронічної ішемії, що загрожує втратою кінцівки (ХІЗВК), часто ускладнюється відсутністю класичних симптомів ЗПА, таких як переміжна кульгавість і біль у стані спокою, ймовірно, через такі чинники, як малорухливий спосіб життя та втрата відчуття

болю внаслідок діабету [27, 29]. Супутня кальцифікація медії артерій, яка пов'язана з периферичною нейропатією, є поширеним явищем і може впливати на точність неінвазивних тестів, таких як кістково-плечовий індекс (КПІ) [31].

В осіб із ЦД рання діагностика ЗПА має важливе значення [26]. Процес захворювання пов'язаний із більшою ймовірністю уповільненого загоєння або незагоєння ДВС, гангрени та ампутації, окрім підвищених показників серцево-судинної захворюваності та смертності [32]. Прогноз для особи з ЦД, ЗПА та виразкою стопи, яка потребує ампутації, гірший, ніж при багатьох поширених видах раку — близько 50 % осіб не проживуть 5 років [23, 33]. Наявність ЗПА загрожує високим ризиком несприятливих серцево-судинних подій, тому слід забезпечити оптимальне медичне лікування серцево-судинних чинників ризику [29]. Рання та адекватна оцінка перфузії стопи необхідна для того, щоб завчасно виявити підвищений ризик уповільненого або поганого загоєння ран та ампутації та усунути його без затримки лікування.

Попри серйозність наслідків ЗПА для осіб із діабетом, особливо для тих, хто має ДВС, є практичні рекомендації з діагностики та лікування ЗПА у цієї популяції. Формулюючи рекомендації для цієї популяції, слід урахувати мультисистемну природу діабету та вплив інших ускладнень діабету на корисність діагностичних тестів, загоєння ран, ампутацію та результати виживання. Однією з настанов, які стосуються цих тем, є рекомендація IWGDF, остання версія якої з'явилася в 2019 р. [34]. Замість того, щоб створювати нову оновлену версію IWGDF разом з ESVS і SVS вирішили співпрацювати для написання нової практичної настанови щодо ЗПА при ЦД, з акцентом на осіб із пов'язаними з діабетом виразками стопи або гангrenoю. IWGDF прагне надати рекомендації, що ґрунтуються на доказах, щодо діагностики, прогнозу (прогностичної цінності різних неінвазивних тестів) і лікування ЗПА в осіб із виразкою стопи та діабетом.

Пов'язані рекомендації

Ця настанова є частиною рекомендацій IWGDF щодо профілактики та лікування захворювань стопи, пов'язаних із діабетом. Лікування ЗПА у цих осіб без розгляду інших аспектів лікування ДВС часто призводить до неоптимальних результатів. Тому читача просять ознайомитися з іншими Керівними принципами IWGDF щодо цих аспектів. Ця об'єднувальна настанова IWGDF, ESVS, SVS щодо ЗПА в осіб із ЦД також є частиною настанов IWGDF щодо лікування ускладнень

стопи, пов'язаних із діабетом, із додатковими розділами про профілактику, класифікацію, інфекцію, розвантаження стопи, загоєння ран та стопу Шарко, доступна на www.iwgdfguidelines.org.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Діагностика

Клінічне питання. Особі з ЦД з виразкою стопи або без неї достатньо провести збір анамнезу та клінічне обстеження (зокрема визначення пульсації), або потрібне більш трудомістке та дороге обстеження (візуалізація — цифрова субтракційна ангіографія, магнітно-резонансна (МР) ангіографія, комп'ютерна томографічна (КТ) ангіографія, кольорове дуплексне ультразвукове дослідження (УЗД)) для того, щоб надійно діагностувати ЗПА?

Клінічне питання. У хворих на ЦД із виразкою стопи або без неї для точної та достовірної діагностики ЗПА достатньо лише неінвазивного обстеження біля ліжка чи необхідні додаткові методи обстеження (візуалізація — цифрова субтракційна ангіографія, МР-, КТ-ангіографія, кольорове дуплексне УЗД)?

Рекомендація 1. В особи з ЦД без виразки стопи необхідно зібрати відповідний анамнез щодо захворювання периферичних артерій, оглянути стопу на наявність ознак ішемії та визначити пульс на стопі принаймні раз на рік або при будь-якій зміні клінічного стану стоп. (*Сильний, низький.*)

Рекомендація 2. Для особи з ЦД без виразки стопи, якщо є підозра на ЗПА, розгляньте можливість виконання доплерографії в поєднанні з визначенням КПІ і ППІ.

Можливості заперечити ЗПА за допомогою лише одного показника немає. Однак ЗПА менш імовірний за наявності КПІ 0,9—1,3, ППІ > 0,70 і трифазних або двофазних доплерівських хвиль на артеріях стопи. (*Умовний, низький.*)

Обґрунтування. Діагностика та лікування ЗПА є критично важливими через підвищений ризик розвитку ДВС, а також підвищений рівень ускладнень унаслідок супутніх серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда та інсульту [32]. Докази діагностичної точності визначення пульсації для діагностики ЗПА в осіб із діабетом без ДВС обмежені двома дослідженнями низької якості, які демонструють, що наявність пульсу не заперечує захворювання (відношення правдоподібності для позитивного результату (ВППР) від 1,84 до 2,46) [35, 36] (ВППР показує зміну ймовірності настання результату, якщо результат тесту позитивний, тоді як відношення правдоподібності для

негативного результату (ВПНР) показує зміну шансів не настання результату в разі негативного результату тесту. ВППР = чутливість; ВПНР = специфічність. Значення ВППР або ВПНР 1,0 означає, що тест не змінює ймовірності результату більш ніж передтестова ймовірність і тому не є корисним діагностичним тестом). Однак, важливо розуміти, що пальпацію пульсу слід проводити, а її результати розглядати в контексті інших клінічних обстежень, які можуть бути пов'язані з ЗПА, зокрема випадіння волосся, атрофія м'язів та зниження периферичної температури шкіри. Ці клінічні дані є дуже суб'єктивними, а також можуть бути пов'язані з невропатією. ЗПА може перебігати безсимптомно або мати атипові вияви в осіб із діабетом, як і в інших осіб похилого віку або груп ризику [24, 37, 38]. Наприклад, периферична нейропатія може маскувати больові симптоми, а вегетативна нейропатія може призвести до «теплої» стопи, що означає, що загальновизнані ознаки та симптоми ЗПА можуть бути відсутні [39].

Ці рекомендації стосуються всіх хворих на діабет. Якщо ДВС відсутня, але є клінічні ознаки та симптоми ЗПА, або є підозра на ЗПА, наприклад, через тривалий діабет, хронічну гіперглікемію, інші ускладнення діабету, такі як периферична нейропатія або наявність атеросклеротичного захворювання в інших судинних руслах, частіше необхідна скринінгова оцінка судин, зокрема додаткове обстеження біля ліжка. Ці рекомендації узгоджуються з іншими міжнародними рекомендаціями з лікування діабету, що схвалюють щорічну клінічну оцінку ЗПА (та інших ускладнень стопи) в осіб із діабетом [40—43].

Збір анамнезу, клінічне обстеження та визначення пульсації є важливими початковими діагностичними тестами. Для їх проведення не потрібне обладнання, ресурси, їх можуть застосовувати велика кількість практикуючих лікарів. Пропонуються як метод доступний та здійснений для постачальників медичних послуг і прийнятний для осіб із діабетом.

Методи обстеження біля ліжка, які забезпечують об'єктивне вимірювання периферичного кровотоку в нижній кінцівці (наприклад, КПІ, ППІ та доплерівський сигнал), виявилися корисними як засіб діагностики для заперечення ЗПА в осіб із діабетом та визначення наявності або відсутності захворювання в осіб із діабетом без ДВС із підозрою на ЗПА [44].

Після вивчення 40 досліджень щодо діагностичної точності неінвазивних тестів біля ліжка у хворих на діабет [44] експерти не змогли визначити абсолютного порогу або «нормальних» значень тестів

біля ліжка, але ЗПА є більш ймовірним для осіб із КПІ $< 0,9$ або $> 1,3$, ППІ $< 0,70$ і наявністю однієї монофазної форми доплерівської хвилі або більше при дослідженні артерій стопи за допомогою безперервно-хвильової доплерографії [44].

В осіб без ДВС КПІ $< 0,90$ пов'язаний із помірним або значним збільшенням вірогідності ЗПА із ВППР у діапазоні від 2,1 до 19,9, але можливість заперечити захворювання обмежена (ВПНР 0,29—0,84). ППІ $< 0,70$ має помірну здатність діагностувати та заперечувати ЗПА (ВППР 2,00—3,55, ВПНР 0,25—0,44), а наявність візуальної монофазної хвилі доплерографії має помірну здатність діагностувати та заперечувати ЗПА (ВППР — 7,09, ВПНР — 0,19).

Таким чином, неінвазивні тести, імовірно, будуть корисними для осіб без ДВС.

Зведені результати наведено в табл. 1—5.

Під час розрахунку КПІ для діагностики ЗПА рекомендовано використовувати нижчий систолічний артеріальний тиск на дорсальній артерії стопи або задній великогомілкової артерії, оскільки це поліпшує діагностичну точність тесту [44].

Для діагностики ЗПА з ураженням артерій нижче за коліно вибір більш ураженої артерії з низьким тиском відповідатиме тяжчій стадії захворювання, тоді як використання вищого тиску з найменш ураженої артерії — легшій стадії. Тому, коли є невпевненість щодо стадії захворювання, рекомендовано використовувати три тести (КПІ, ППІ та визначення доплерівського сигналу на стопі). Це пов'язано з тим, що на точність тестів може вплинути наявність інших ускладнень ЦД.

Завдяки використанню приліжкових методів для моніторингу стану ЗПА протягом тривалого часу надійність (або відтворюваність) тестів є важливою для визначення їхньої клінічної ефективності. Систематичний огляд показав, що надійність як КПІ, так і ППІ, була доброю або відмінною, однак ці тести обмежені широкими межами похибки, що впливає на кількість змін, необхідних для того, щоб вважати це справжньою зміною, а не пов'язаною з помилкою вимірювання. Наприклад, при визначенні КПІ показник має змінитися на 0,15, щоб вважатися достовірно зміненим [45]. Таким чином, слід бути обережними при проведенні вимірювання, щоб контролювати чинники, які можуть призвести до помилки, зокрема неправильне положення тіла особи, яку тестують (правильне положення — лежачи на спині), неправильна підготовка до процедури тестування (наприклад, виконання фізичних вправ перед тестом, споживання кофеїну тощо).

Рекомендація вказує на необхідність проведення тестування біля ліжка хворих на ЦД, у яких є підозра на ЗПА. В осіб із ЦД без ДВС наявність ЗПА підвищує ризик ДВС та ампутації, тому її наявність впливатиме на частоту скринінгу та заходи, які можна безпечно вжити для зниження ризику ампутації, як описано в керівництві IWGDF з профілактики. Надзвичайно важливо, окрім анамнезу та огляду стопи, урахувати чинники ризику ЗПА, такі як тривалий або погано контрольований діабет чи діагноз атеросклерозу в інших судинних руслах.

Розглядаючи переваги та недоліки цієї рекомендації, ми вважаємо за необхідне діагностувати або

заперечити ЗПА у цій популяції з огляду на великий вплив нелікованого захворювання, незначний тягар тестів для особи, яка проходить обстеження, та високу ймовірність того, що діагноз буде цінним. Усі тести біля ліжка (КПІ, ППІ, безперервно-хвильова доплерографія) мають проводити навчені медичні працівники стандартизованим способом. Ці тести можуть застосовувати широке коло практикуючих лікарів після відповідної підготовки. У країнах із середнім або високим рівнем доходу ресурси, необхідні для проведення тестування біля ліжка пацієнта, відносно низькі порівняно з іншими методами діагностики ЗПА, такими як кольорове дуплексне УЗД,

Таблиця 1

Wifl: Клінічна категорія рани

Ступінь	Клінічний опис
0	Ішемічний біль у стані спокою; без явної виразки або гангрени
1	Незначна втрата тканини: невелика неглибока виразка площею < 5 см ² на стопі або дистальному відділі нижньої кінцівки. Без гангрени. Можна врятувати простим розкриттям шкіри або ампутацією < 2 пальців на нозі
2	Велика втрата тканини: глибока виразка (виразки) з оголеною кісткою, суглобом або сухожиллям, виразка площею 5—10 см ² , не охоплює п'яткової кістки, гангренозні зміни обмежені пальцями. Можливе відновлення за допомогою великої операції на передній частині стопи
3	Велика виразка/гангрена площею > 10 см ² із залученням передньої або середньої частини стопи; глибока виразка в ділянці п'яти > 5 см ² + ураження п'яткової кістки. Усувається лише при комплексній реконструкції стопи

Таблиця 2

Wifl: Категорія ішемії

Клас	КПІ	Артеріальний тиск в ділянці кісточки, мм рт. ст.	Артеріальний тиск в ділянці першого пальця стопи, мм рт. ст.
0	≥ 0,8	≥ 100	≥ 60
1	0,6—0,79	70—99	40—59
2	0,40—0,59	50—69	30—39
3	< 0,40	< 50	< 30

Таблиця 3

Wifl: категорія інфекції стопи

Ступінь	Клінічний опис	IDSA	IWGDF, клас
0	Рана без нагноєння або виявів інфекції	Неінфікована	1
1	Більше двох критеріїв інфекції, еритема (< 2 см), біль, гіпертермія, набряк, відсутність місцевих ускладнень або системних проявів	Легка інфекція	2
2	Локальна інфекція у пацієнта, який системно стабільний, з еритемою > 2 см, лімфангіт, поширення під фасцію, глибокий абсцес тканин, гангрена, ураження м'язів, сухожиль, суглобів або кісток	Помірна інфекція	3
3	Інфекція у пацієнта із системною або метаболічною токсичністю (SIFTS/сепсис)	Тяжка інфекція	4

Таблиця 4

Wifl: Оцінка ризику ампутації через 1 рік

	Ішемія 0				Ішемія 1				Ішемія 2				Ішемія 3			
W 0	ДН	ДН	Н	С	ДН	Н	С	В	Н	Н	С	В	Н	С	С	В
W 1	ДН	ДН	Н	С	ДН	Н	С	В	Н	С	В	В	С	С	В	В
W 2	Н	Н	С	В	С	С	В	В	С	В	В	В	В	В	В	В
W 3	С	С	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В
	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3

W — wound, рана; Fi — foot infection, інфекція стопи.

Ризик ампутації: ДН — дуже низький, Н — низький, С — середній, В — високий.

Таблиця 5

Wifl: Оцінка ймовірності користі від реваскуляризації

	Ішемія 0				Ішемія 1				Ішемія 2				Ішемія 3			
W 0	ДН	ДН	ДН	ДН	ДН	Н	Н	С	Н	Н	С	С	С	В	В	В
W 1	ДН	ДН	ДН	ДН	Н	С	С	С	С	В	В	В	В	В	В	В
W 2	ДН	ДН	ДН	ДН	С	С	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В
W 3	ДН	ДН	ДН	ДН	С	С	С	В	В	В	В	В	В	В	В	В
	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3	Fi 0	Fi 1	Fi 2	Fi 3

Ймовірність користі: ДН — дуже низька, Н — низька, С — середня, В — висока.

MP- та КТ-ангіографія. Імовірно, що багато пацієнтів правильно відреагують на інформацію про наявність ЗПА, а також про те, що їхні стопи потребують інтенсивнішого догляду, щоб запобігти ампутації, але це не було вивчено у великій когорті. Через невизначеність доказів дано умовну рекомендацію щодо додаткового неінвазивного тестування осіб із безсимптомним захворюванням. Визначення ролі додаткового тестування в пацієнтів з переміжною кульгавістю у цих рекомендаціях не розглядається.

Рекомендація 3. У хворого на ЦД із виразкою або гангrenoю стопи слід зібрати відповідний анамнез щодо захворювання периферичних артерій, оглянути хворого на наявність ознак ішемії та пропальпувати пульс на стопі. (*Сильний, низький.*)

Рекомендація 4. В особи з ЦД із виразкою або гангrenoю стопи оцініть доплерівський сигнал на стопі в поєднанні з вимірюваннями КПІ та ППІ, щоб визначити наявність ЗПА.

Можливості заперечити ЗПА за допомогою лише одного показника немає. Однак ЗПА менш імовірний за наявності КПІ 0,9—1,3, ППІ > 0,70 і трифазних або двофазних доплерівських сигналів на стопі. (*Сильний, низький.*)

Обґрунтування. ЗПА наявне у близько половини осіб із ДВС [26, 27]. Таким чином, у будь-якої людини

з ЦД і виразкою або гангrenoю стопи слід виявити ЗПА або заперечити за допомогою відповідних діагностичних тестів. Після встановлення діагнозу слід з'ясувати, чи спричинене уповільнене загоєння рани та підвищення ризику ампутації ЗПА певного ступеня тяжкості, чи потрібне подальше обстеження або втручання. Попри те що модифікація серцево-судинного ризику завжди показана особам із діабетом, пацієнти із симптоматичним ЗПА (за наявності ДВС) належать до категорії дуже високого серцево-судинного ризику та потребують інтенсивнішого лікування, як описано в розділі «Лікування».

Окрім збору анамнезу, всі особи з ДВС або гангrenoю мають пройти повне медичне обстеження, зокрема пальпацію пульсу на нижніх кінцівках, що може допомогти визначити наявність артеріального захворювання [46]. У систематичному огляді діагностики експерти виявили одне дослідження низької якості, яке оцінювало діагностичну точність оцінки пульсу на стопах в осіб із ДВС [47]. Пальпація пульсу показала ВППР 1,38 і ВПНР 0,75 для ЗПА в осіб із виразкою стопи [47]. Ці коефіцієнти, імовірно, свідчать про дуже малу здатність тесту ідентифікувати або заперечувати захворювання. Визначення пульсації слід розглядати як перший крок у систематичній оцінці ураженої кінцівки та стопи,

але за наявності ДВС слід проводити подальші діагностичні процедури за допомогою неінвазивних методів тестування біля ліжка, оскільки клінічного огляду недостатньо для заперечення ЗПА. Попри те що тест має обмежену цінність, його не слід відкидати, оскільки на ранній стадії лікування інші тести іноді недоступні, або результати може бути складно інтерпретувати. Доказова база невелика з низькою достовірністю, але ця форма тестування потребує низьких ресурсів, може широко застосовуватися практикуючими лікарями, є здійсненою та може підвищити рівність доступу до медичної допомоги. Тому експерти зробили цю наполегливу рекомендацію, яка ґрунтується на низькій достовірності доказів. Систематичне обстеження стопи на ознаки ішемії має бути відправною точкою систематичного обстеження, оскільки нездатність діагностувати та лікувати цей стан може мати жакливі наслідки для багатьох осіб. Якщо є ДВС, слід спочатку провести діагностичне обстеження з використанням методів тестування біля ліжка, оскільки лише визначення пульсу на стопі та клінічного обстеження недостатньо для заперечення ЗПА.

У систематичному огляді виявлено 8 досліджень [47—54] діагностичної точності тестування біля ліжка за участю пацієнтів з активною ДВС, а частка осіб із трофічними ураженнями становила від 6,6 до 100,0 % [47, 48]. Одне дослідження продемонструвало, що оцінка візуальної доплерівської хвилі на стопі є діагностичною процедурою (ВППР > 10) із помірною здатністю тесту заперечувати ЗПА. У другому дослідженні близько 40 % учасників мали виразку стопи, ВППР був нижчим (3,04), а ВПНР був подібним (0,35) [52]. У дослідженнях, у яких більшість у популяції мала ДВС, КПІ < 0,90 збільшив дотестову ймовірність захворювання на невелику величину (ВППР 1,69—2,40) з обмеженою здатністю тесту заперечувати захворювання (ВПНР 0,53—0,75) [47, 50, 53, 54]. Дані для ППІ були обмеженими та варіабельними щодо ВППР як у змішаних популяціях (з і без ДВС), так і в осіб лише з ДВС, — від 1,62, що свідчить про обмежену здатність діагностувати захворювання, до діагностичних (ВППР > 10), що свідчить про невелику або помірну здатність тесту заперечувати захворювання (ВПНР 0,30—0,47) [47, 50, 52, 53].

Усі неінвазивні тести (КПІ, ППІ, безперервно-хвилюва доплерографія) може застосовувати широке коло практикуючих лікарів, зокрема в закладах, де надають вторинну медичну допомогу, або в спеціалізованих амбулаторних клініках стоп. Ці тести

потребують низьких ресурсів порівняно з такими методами діагностики ЗПА, як кольорове дуплексне УЗД і ангіографія. Ці чинники, імовірно, підвищать доступність медичної допомоги та зроблять тести прийнятними як для особи, яка проходить тестування, так і для постачальників медичних послуг.

Рекомендація 5. В особи з ЦД без виразки стопи, для якої розглядається неекстрена інвазивна процедура на стопі, слід заперечити захворювання периферичних артерій шляхом обстеження за допомогою доплерографії в поєднанні з визначенням кісточно-плечового і пальце-плечового індексів. Заява про передову практику.

Обґрунтування. За винятком випадків, коли це є екстреною процедурою для контролю над тяжкою інфекцією, усі особи з діабетом, які потребують операції на стопі, мають пройти судинне обстеження (доплерографія стопи, КПІ, тиск у пальцях ніг або ППІ). Неекстрені інвазивні процедури, такі як планова операція, можуть бути показані особам із діабетом без ДВС для усунення захворювань стопи. Зокрема в пацієнтів із периферичною нейропатією [55] можна розглянути профілактичні процедури для усунення чинників ризику виразки стопи, таких як деформація стопи та підвищений локальний підошовний тиск. Перед будь-яким хірургічним втручанням на стопі в особи з ЦД необхідно встановити статус ЗПА, цей висновок допоможе визначити придатність особи для процедури. Рішення про планове хірургічне втручання слід приймати в межах спільного процесу прийняття рішень з урахуванням користі від операції та потенційної шкоди (наприклад, ризик поганого загоєння ран на підставі неінвазивних оцінок).

Як обговорювалося вище, тестування біля ліжка зазвичай має помірну здатність діагностувати ЗПА або заперечити це захворювання в осіб із ЦД. Будь-який позитивний результат тесту слід вважати ознакою ЗПА. Таким чином, ця рекомендація знизить ризик недіагностованої тяжкої ЗПА, яка потенційно може негативно вплинути на післяхірургічні результати. Жодних рандомізованих контрольованих досліджень (з етичних міркувань) або обсерваційних досліджень щодо додаткової цінності виконання тестів біля ліжка перед будь-якою хірургічною процедурою на стопі достатньої якості не проведено. З огляду на непрямі докази, які обговорювалися вище, основні клінічні наслідки відсутності діагнозу ЗПА, обмежену шкоду та додаткові витрати було зроблено «Заяву про найкращу практику».

Прогноз

Клінічне питання. В особи з діабетом, підозрою на ЗПА та виразкою стопи або гангrenoю, які неінвазивні тести біля ліжка окремо або в комбінації в будь-який момент часу (зокрема процедури ревааскуляризації) прогнозують загоєння ДВС, загоєння після незначної ампутації або великої ампутації?

Рекомендація 6. В особи з ЦД і виразкою стопи або гангrenoю розгляньте можливість вимірювання тиску на кісточці та вимірювання кісточно-плечового індексу, що допоможе оцінити ймовірність загоєння та ампутації.

Низький тиск на рівні гомілковостопного суглоба (наприклад, < 50 мм рт.ст.) або КПІ (наприклад, < 0,5) пов'язані з більшою ймовірністю погіршення загоєння та великої ампутації. *(Умовний, низький.)*

Рекомендація 7. В особи з діабетом і виразкою або гангrenoю стопи розгляньте можливість проведення вимірювання тиску в пальці стопи, щоб оцінити ймовірність загоєння та ампутації.

Тиск у пальці стопи > 30 мм рт.ст. збільшує ймовірність загоєння до 30 %, а значення < 30 мм рт.ст. — ймовірність великої ампутації приблизно на 20 %. *(Умовний, низький.)*

Рекомендація 8. В особи з ЦД і виразкою або гангrenoю стопи, якщо тиск у пальці стопи не можна виміряти, розгляньте можливість проведення вимірювання черезшкірного тиску кисню ($TcPO_2$) або перфузійного тиску у шкірі, щоб оцінити ймовірність загоєння.

$TcPO_2$ > 25 мм рт.ст. збільшує ймовірність загоєння до 45 %, а значення < 25 мм рт.ст. — ймовірність великої ампутації приблизно на 20 %. Перфузійний тиск у шкірі > 40 мм рт.ст. збільшує ймовірність загоєння до 30 %. *(Умовний, низький.)*

Обґрунтування. Наявність ЗПА значно підвищує ризик незагоєння та високої ампутації нижньої кінцівки в осіб із пов'язаною з діабетом виразкою стопи або гангrenoю. Результати обстеження біля ліжка є невід'ємним компонентом визначення тяжкості ішемії для з'ясування необхідності та терміновості подальших досліджень. Неінвазивні тести біля ліжка (тиск на кісточці, КПІ та тиск у пальцях ніг) слід проводити в осіб із ДВС або гангrenoю, щоб керувати подальшим лікуванням, оскільки вони можуть допомогти спрогнозувати ймовірність загоєння та/або великої ампутації. $TcPO_2$ і перфузійний тиск у шкірі дають додаткову інформацію про потенціал для загоєння та є корисними для вимірювання перфузії після ампутації передньої частини стопи, коли вимірювання тиску у пальцях ніг більше неможливе.

Однак це вторинні тести через більшу вартість, меншу доступність обладнання, більшу тривалість та необхідність досвіду.

Оцінка доплерівських сигналів артерій стопи в поєднанні з вимірюванням тиску на кісточці і обчисленням КПІ зазвичай є першими кроками в оцінці ЗПА. Попри те що це має значення для його діагностики, як обговорювалося в обґрунтуваннях рекомендацій 1 та 2, експерти не змогли виявити достатніх даних про здатність доплерівського аналізу прогнозувати загоєння ран у популяціях із ДВС [44]. Виявлено два дослідження низької якості, в яких було зроблено висновок, що аномальні або відсутні доплерівські сигнали пов'язані з невеликим (15 %) збільшенням ймовірності великої ампутації [56, 57], що ще більше обмежувало використання доплера. Також недостатньо даних, щоб підтвердити корисність використання ППІ для прогнозування результатів загоєння чи ампутації, однак тиск у пальцях ніг (як компонент ППІ) використовують ширше.

Прогностична цінність тиску на кісточці та КПІ щодо загоєння ран була суперечливою в 15 дослідженнях, залучених у систематичний огляд [44]. Експерти не змогли визначити порогових значень для тиску на кісточці та КПІ, пов'язаних із підвищеною ймовірністю загоєння, однак дуже низький тиск на рівні кісточок (наприклад, < 50 мм рт.ст.) або КПІ (наприклад, < 0,5) асоціювався з більшою ймовірністю відстроченого загоєння. Згідно з поточними рекомендаціями, ревааскуляризація має бути розглянута, коли такі значення виявляють в осіб із ЗПА та виразкою чи гангrenoю [17]. Значення тиску на кісточці > 50 мм рт.ст. або КПІ > 0,5 не слід використовувати окремо для прогнозування ймовірності загоєння виразки, слід провести детальне клінічне обстеження та дослідження судин, як зазначено в рекомендації 6. Ймовірність великих ампутацій збільшується приблизно на 45 % при КПІ < 0,4, за даними дослідження за участю осіб, які перенесли трансметарзальну ампутацію [44, 60]. Інші дослідження показали, що підвищений КПІ (> 1,3) пов'язаний як з більшою ймовірністю ампутації, так і з гіршими результатами виживання без ампутації, тому його слід визнати чинником ризику поганих результатів при ДВС. Такі самі спостереження проведено в осіб без діабету, тому підвищений КПІ розглядають як маркер серйозніших серцево-судинних захворювань з підвищеним ризиком ампутації [61, 62].

Тиск у пальцях ніг і ППІ оцінюють кровообіг на рівні передньої частини стопи та пальців стопи, де виникає більшість ДВС [63]. Щодо великої ампутації значення

тиску у пальцях ніг < 30 мм рт.ст. збільшує ймовірність великої ампутації приблизно на 20 %, що свідчить про дещо нижчу прогностичну здатність порівняно з КПІ. У трьох виявлених дослідженнях були суперечливі та недостатні докази використання ППІ для прогнозування загоєння або великої ампутації.

ТсР_О₂ і перфузійний тиск у шкірі є додатковими тестами, перевагою яких є вимірювання перфузії на рівні тканин, тому вони відображають як макросудинну, так і мікросудинну функцію. У систематичному огляді у більшості доступних досліджень (n = 7), які були низької якості, повідомлено, що ТсР_О₂ можна використовувати для прогнозування ймовірності загоєння ДВС [58, 59, 64—71], хоча існує варіабельність у порогових значеннях. При ТсР_О₂ > 25 мм рт.ст. ймовірність одужання збільшується до 45 %. Значення < 25 мм рт.ст. збільшує ймовірність великої ампутації приблизно на 20 %. В одному дослідженні низької якості показано, що перфузійний тиск у шкірі > 40 мм рт.ст. збільшує ймовірність загоєння до 30 % [72]. Недостатньо даних про взаємозв'язок між перфузійним тиском у шкірі та результатами ампутації, щоб сформулювати рекомендацію.

Таким чином, при порівнянні різних досліджень виявилось, що КПІ має найкращу прогностичну здатність для прогнозування високої ампутації, тоді як тиск у пальцях ніг і ТсР_О₂ слід використовувати для прогнозування загоєння ран. Недостатньо доказів використання ППІ для прогнозування загоєння чи ампутації. Кількість проспективних досліджень і учасників, залучених у зазначені дослідження, були відносно невеликими, досліджувані популяції відрізнялися, а результати проведених тестів часто не були сліпими. Крім того, порівняння досліджень ускладнювалося тим фактом, що в різних дослідженнях використовували різні порогові значення захворювання, тому використання даних для аналізу було неможливим.

Якщо тестування біля ліжка не проводиться, то підвищується ризик поганого клінічного результату або зростає кількість непотрібних дорожчих досліджень. Як обговорювалося вище, більшість тестів біля ліжка не завдають шкоди як людині, так і системі охорони здоров'я, хоча їхнє проведення потребує навчання та досвіду. Якщо ці тести не виконуються, то клініцист має покладатися лише на клінічне судження та візуалізаційні дослідження. Візуалізація надає детальну інформацію про артеріальну анатомію, неінвазивні тести — про кровопостачання стопи. Однак неможливо встановити

абсолютні пороги перфузії, застосовні для всіх осіб, оскільки результат лікування ДВС визначається не лише ступенем ішемії. Інші чинники, такі як інфекція, ступінь втрати тканин і глибина виразки, можуть мати великий вплив на потенціал загоєння та ризик ампутації, як обговорюється нижче. З цієї причини, а також через невизначеність доказів експерти сформулювали умовні рекомендації щодо використання тиску на кісточці, КПІ та тиску у пальцях ніг для прогнозування загоєння та ампутації.

ТсР_О₂ і перфузійний тиск у шкірі потребують дорожчого обладнання та більшого досвіду, ніж інші тести біля ліжка, що може бути перешкодою для центрів у країнах із низьким або середнім рівнем доходу. Неправильна оцінка тяжкості ЗПА може призвести до неадекватного лікування та погіршення результатів, зрештою, — до збільшення витрат. Важливо, що всі зазначені тести біля ліжка мають різну здатність прогнозувати ймовірність загоєння та ампутації, як підсумовано в нашому систематичному огляді [73]. Ґрунтуючись на поточних даних, жоден тест не показав кращої ефективності, ніж інші тести, як прогностичний показник загоєння, так і ампутації. На думку експертів, слід використовувати кілька тестів. З огляду на обмежені наявні докази щодо ТсР_О₂ і перфузійного тиску у шкірі та їхню високу вартість, зроблено умовну рекомендацію щодо цих двох тестів.

Рекомендація 9. В особи з ЦД і виразкою або гангrenoю стопи завжди слід оцінювати наявність захворювання периферичних артерій та інші причини поганого загоєння. Мікроангіопатію, пов'язану з діабетом, не слід вважати основною причиною виразки стопи, гангрені або поганого загоєння ран, не заперечивши інших причин. (*Умовний, низький.*)

Обґрунтування. Визначення мікросудинного захворювання при ДВС та його роль у загоєнні ран недостатньо зрозумілі. Багато клініцистів припускають, що мікросудинне захворювання наявне у значної частини осіб із ДВС та є основною причиною повільного загоєння ран, незважаючи на відсутність ретельного дослідження захворювань великих судин. Як обговорювалося в інших розділах цієї настанови, особи з діабетом і ДВС часто мають дистальну оклюзійну атеросклеротичну хворобу гомілки із залученням артерій стопи, які через їх менший розмір може бути важко відобразити. Проте досягнення в галузі зображень і технології свідчать, що великогемілкові артерії та артерії стопи потенційно піддаються лікуванню за допомогою ендovasкулярних і відкритих хірургічних методів.

Термін «мікросудинне» захворювання описує аномалії, що вражають артеріолярні, капілярні та венулярні судини. Декілька досліджень повідомляли про мікросудинні аномалії шкіри та підшкірних тканин в осіб із ЦД. Ці аномалії можуть бути структурними (оклюзійні захворювання та зміни в стінці кровоносних судин) і функціональними (порушення вазодилататорних реакцій на ендogenous або шкідливі подразники) [74]. Однак у систематичному огляді на цю тему експерти не змогли виявити достатньо якісних досліджень, які показують, що такі аномалії призводять до погіршення загоєння ран [75]. Одне проспективне дослідження показало, що мікросудинні зміни, які спостерігали в біоптатах шкіри стопи в осіб із ЦД і нейроішемією, були пов'язані з гіршим загоєнням ран після реваскуляризації [76]. Однак ці мікросудинні зміни та погіршення загоєння ран можуть бути наслідком пошкодження тканин, спричиненого ішемією, а не мікроангіопатією, пов'язаною з діабетом. Якщо перфузія виразки стопи є достатньою, але виразка не загоюється, слід шукати та лікувати інші причини поганого загоєння рани, такі як інфекція, недостатній захист від біомеханічного стресу, набряк, поганий контроль глікемії, поганий стан харчування та супутні захворювання [77]. З огляду на відсутність досліджень, які показують, що мікроангіопатія, пов'язана з діабетом, призводить до поганого загоєння ран у ДВС, експерти зробили умовну рекомендацію на основі низької надійності доказів.

Рекомендація 10. Для особи з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою або гангrenoю стопи розгляньте можливість використання системи класифікації ран/ішемія/інфекція стопи (Wifl), щоб оцінити ймовірність загоєння та ризик ампутації. (Умовний, низький.)

Обґрунтування. система класифікації ран, ішемії та інфекцій стопи (Wifl) була розроблена, щоб допомогти клініцисту з оцінкою ризику ампутації та потенційної користі від реваскуляризації в осіб із виразкою стопи або гангrenoю та рекомендована міжнародною настановою для встановлення стадії хвороби кінцівок (щодо рівня загрози втрати кінцівки) в осіб із ХІЗБК [17]. Ця система була розроблена міждисциплінарною групою експертів і визначає стадії ураження кінцівки на основі тяжкості рани стопи, ішемії та інфекції. Консенсусний процес Delphi використано для розподілу комбінацій цих показників на 4 клінічні стадії на основі дуже низького (стадія 1), низького (стадія 2), помірного (стадія 3) і високого

(стадія 4) прогнозованого річного ризику великої ампутації. Відповідно до решти загальноновживаних систем визначення загрози втрати кінцівки, враховуються супутні захворювання, що можуть впливати на загоєння ран і ризик ампутації, не включені до Wifl. Другою відмінністю системи Wifl є прогнозована ймовірність користі від реваскуляризації [78].

У нещодавньому систематичному огляді зроблено висновок, що в осіб, які проходять процедуру реваскуляризації, ймовірність ампутації через один рік зростає у міру підвищення стадії за Wifl. Приблизні показники великих ампутацій через один рік за даними чотирьох досліджень, які охоплювали 569 учасників, становили 0 %, 8 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 3—21 %), 11 % (95 % ДІ 6—18 %) і 38 % (95 % ДІ 21—58 %), для Wifl клінічних стадій 1—4 відповідно [79]. Для осіб із ДВС система Wifl була оцінена в систематичному огляді систем класифікації IWGDF, який публікується паралельно з цією настановою. У цьому систематичному огляді виявлено сім досліджень із низьким рівнем достовірності доказів, які показали, що в осіб із діабетом, ЗПА та виразкою стопи вища клінічна стадія за Wifl пов'язана з довшим часом загоєння та підвищеною ймовірністю незагоєння через 6 та 12 міс [80—86]. Вищі клінічні стадії за Wifl також пов'язані з підвищеною ймовірністю великих ампутацій: одне дослідження повідомляло про частоту ампутацій 64 % для стадії 4 [87]. Також вищі клінічні стадії за Wifl були пов'язані з високою частотою незначних ампутацій і нижчими показниками виживання без ампутації через 12 міс [82, 83, 86, 88—93]. Щодо прогнозування користі від реваскуляризації небагато доступних даних і недостатньо доказів, щоб визначити користь від реваскуляризації. Класифікація Wifl дає змогу прогнозувати результати загоєння або ампутації в осіб, яким проводять реваскуляризацію.

Інструмент Wifl (табл. 1—5) продемонстрував здатність прогнозувати ключові результати загоєння рани та ампутації в осіб із ДВС [82, 83, 86, 88—93]. Також можна використовувати онлайн-інструмент (apps.apple.com/us/app/svs-ipg/id1014644425). Крім того, Wifl може використовуватися широким колом практикуючих лікарів, його вартість відносно низька, очікується, що він буде прийнятним для практикуючих лікарів. Ймовірно, у разі загрози втрати кінцівки, враховуються супутні захворювання, де інвазивне тестування може бути недоступним. Через ретроспективний характер більшості поточних доказів ця рекомендація була умовною.

Лікування

Клінічне питання. В яких осіб із ЦД 3ПА, виразкою стопи або гангrenoю, враховуючи клінічні результати, результати тесту перфузії та/або системи класифікації, слід розглядати реваскуляризацію?

Рекомендація 11. Особі з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи або гангrenoю, якій розглядають можливість реваскуляризації, необхідно оцінити артеріальний кровообіг на нижніх кінцівках (від аорти до стопи) з детальною візуалізацією підколінної артерії та артерій стопи. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Згідно з нашими рекомендаціями клінічне обстеження та тестування біля ліжка мають бути першою лінією тестування, яке проводять для діагностики наявності ЗПА. Якщо розглядається можливість реваскуляризації, необхідно отримати додаткову анатомічну інформацію про артерії нижньої кінцівки, щоб оцінити наявність, тяжкість і поширеність артеріальних стенозів або оклюзій. Критично важливою є адекватна візуалізація судин гомілки та стопи, особливо при плануванні втручання в осіб із діабетом та виразкою стопи [17]. Для отримання інформації про анатомію та ураження судин можна використовувати кольорове дуплексне УЗД артерій, КТ- і МР-ангіографію або внутрішньоартеріальну цифрову субтракційну ангіографію. Кожен із методів візуалізації має переваги та недоліки, їх використання значною мірою залежить від наявності обладнання та досвіду, уподобань особи та відповідних витрат. З цих причин було сформульовано заяву про передову практику. Щодо їх використання в осіб із діабетом корисність деяких таких методів, як кольорове дуплексне УЗД і КТ-ангіографія, може залежати від (ступеня ураження) кальцифікації медії артерії, що часто наявна в дрібних артеріях нижніх кінцівок в осіб із ДВС. Зображення МР-ангіографії не дають змоги визначити ступінь кальцифікації, що може бути важливим при плануванні реваскуляризації [17]. Як зазначено в Global Vascular Guidelines, цифрова субтракційна ангіографія є золотим стандартом методу візуалізації, особливо для підколінної артерії та стопи [17]. У багатьох центрах цифрову субтракційну ангіографію зазвичай використовують, коли МР- або КТ-ангіографія недоступні, не дають змоги адекватно визначити анатомію артерій або коли планується ендоваскулярне втручання. Артеріальна візуалізація має допомогти визначити стадію від аорти до стопи, використовуючи, наприклад, консенсус TASC (The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) для

аорто-клубового ураження та Міжнародну систему класифікації анатомії уражень артерій кінцівок (GLASS), описану в Міжнародних рекомендаціях із судинної патології, для інфраінгвінальної патології та патології стопи [17].

Рекомендація 12. В особи з діабетом, захворюванням периферичних артерій, виразкою стопи та клінічними ознаками ішемії слід розглянути можливість проведення процедури реваскуляризації. Виявами ішемії є відсутність пульсу, монофазні або відсутні доплерівські хвилі на артеріях стопи, тиск на рівні кісточки < 100 мм рт.ст. або тиск у пальці стопи < 60 мм рт.ст. Спрямуйте пацієнта до судинного спеціаліста (лікаря-хірурга судинного), якщо проведення великої ампутації не є терміновим. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Життя осіб із діабетом, ЗПА та ДВС або гангrenoю залишається погано висвітленим. У двох дослідженнях, у яких повідомлялося про результати учасників з діабетом та ішемією кінцівок, що не отримали реваскуляризації, частота збереження кінцівок становила близько 50 % через рік [66, 94]. Аналіз доказів ефективності реваскуляризації свідчить, що реваскуляризація в ретельно відібраних осіб із діабетом і гемодинамічно значущим ЗПА може поліпшити перфузію, прискорити загоєння ран та зменшити великі ампутації кінцівок [73]. Після процедури реваскуляризації більшість досліджень повідомляють про частоту збереження кінцівок 80—85 % і загоєння виразки в > 60 % осіб через 12 міс [95]. Водночас проведення реваскуляризації асоціюється з ризиком. Як підсумовано в систематичному огляді, проведеному IWGDF у 2019 р. [95], періопераційна або 30-денна смертність становила близько 2 % в осіб із діабетом, яким проводили ендоваскулярну або хірургічну реваскуляризацію [95]. До групи найвищого ризику належать особи з термінальною стадією ниркової недостатності, в яких післяопераційна смертність становить 5 %, смертність у перший рік — 40 %, частота збереження кінцівок у перший рік — близько 70 % [95].

Особі з ознаками ішемії за критеріями WIfI та міжнародних судинних рекомендацій, відсутністю пульсу, монофазними або відсутніми доплерівськими сигналами на стопі, тиском на рівні кісточки < 100 мм рт.ст. або тиском у пальці стопи < 60 мм рт.ст., імовірно, матимуть тяжке ЗПА, що може вплинути на загоєння ран і призвести до ампутації [17, 78]. У систематичному огляді експерти оцінили достовірність доказів впливу реваскуляризації

на загоєння ран та ризик ампутації як низьку, оскільки не повідомлено про багато важливих чинників, які можуть вплинути на результати, — наявність венозного шунта, медичний догляд за ранами, розвантаження кінцівки, тяжкість уражень артерій і ступінь ішемії. До чинників, які впливають на рішення про проведення ревазуляризації, належать ступінь загрози втрати кінцівки (наприклад, за класифікацією Wifl), об'єм втраченої тканини, наявність інфекції, супутні захворювання, доцільність різних варіантів ревазуляризації та їхній ризик.

Як обговорювалося в інших частинах Рекомендацій IWGDF, відновлення кровотоку в стопі є лише частиною лікування, необхідного для оптимізації загоєння рани та запобігання або обмеження втрати тканини, яке має проводити міждисциплінарна команда [77]. Будь-яка процедура ревазуляризації має бути частиною комплексного плану лікування (лікування супутньої інфекції, регулярна обробка рани, біомеханічне розвантаження, контроль рівня глюкози в крові, оцінка та поліпшення стану харчування, лікування набряків та супутніх захворювань) [77]. Таким чином, рішення про виконання процедури ревазуляризації та вибір процедури залежить від кількох чинників. У кожному випадку слід оцінити переваги, потенційні ризики, шкоду та витрати під час спільного прийняття рішень. Доглядом за особами з ДВС часто керують медичні працівники, які не пройшли спеціального навчання з лікування ЗПА. Догляд за особами з ЗПА організований по-різному в багатьох країнах із залученням різних фахівців (судинні хірурги, ангіологи, інтервенційні радіологи, урологи, кардіохірурги та кардіологи). З цієї причини ми використовували термін «консультація судинного спеціаліста» у цих рекомендаціях. Незалежно від організації медичної допомоги всі особи з діабетом і ЗПА повинні мати доступ як до шунтування, так і до ендоваскулярних процедур.

Рекомендація 13. Якщо в особи з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи виявлена тяжка ішемія (кісточно-плечовий індекс $< 0,4$, тиск на кісточці < 50 мм рт.ст., тиск у пальці стопи < 30 мм рт.ст. або черезшкірний тиск кисню < 30 мм рт.ст., або наявність монофазних хвиль під час доплерографії стопи або їх відсутність) терміново проконсультуйтеся зі судинним фахівцем (лікарем-хірургом судинним) щодо можливої ревазуляризації. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Тяжка ішемія в міжнародних судинних рекомендаціях (GVG) визначається як КПІ $< 0,4$,

тиск на кісточці < 50 мм рт.ст., тиск у пальцях ніг < 30 мм рт.ст. або $TcPO_2 < 30$ мм рт.ст. Такий дефіцит перфузії, як зазначено в GVG, є показанням до ревазуляризації, якщо вона не протипоказана або технічно неможлива. Існують ретроспективні дані, які демонструють, що затримка з ревазуляризацією більш ніж на 2 тиж в осіб із діабетом призводить до підвищення ризику втрати кінцівки [96]. Це підтверджено спостережними дослідженнями: менший час до ревазуляризації (< 8 тиж) пов'язаний з вищою ймовірністю загоєння ДВС та меншою ймовірністю втрати кінцівки [67]. Оскільки коротший час до ревазуляризації був пов'язаний з вищою ймовірністю загоєння ДВС та меншою ймовірністю втрати кінцівки, експерти зробили Заяву про найкращу практику, що підтверджує термінове направлення на консультацію осіб із ДВС та ознаками тяжкої ішемії (рис. 1).

Рекомендація 14. Якщо в особи з ЦД, захворюванням периферичних артерій, виразкою стопи з'явилися ознаки інфекції або гангрені будь-якої частини стопи, слід терміново звернутися до судинного фахівця для процедури дренування та ревазуляризації. Заява про передову практику.

Обґрунтування. За наявності ЗПА та інфекції або гангрені слід розглянути термінову ревазуляризацію. У проспективному дослідженні Eurodiale серед учасників із поєднанням інфекції стопи та ЗПА частота великих ампутацій у перший рік становила 44 % [80]. Крім того, учасники з вищим ступенем інфекції за Wifl мали вищий ризик ампутації в кількох обсерваційних дослідженнях, як встановлено в систематичному огляді систем класифікації [97]. Затримка з лікуванням може призвести до швидкого руйнування тканин і небезпечного для життя сепсису, як описано в рекомендаціях IWGDF/IDSA з лікування інфекцій діабетичної стопи [98]. В особи з абсцесом стопи або інфекцією глибокого відділу стопи, яка потребує негайного дренування, або з гангреною, яку необхідно видалити, щоб контролювати інфекцію, спочатку слід розглянути термінове хірургічне втручання [98]. Це має супроводжуватися терапією антибіотиками широкого спектра дії, які пізніше обирають відповідно до результатів культури тканин, оскільки затримка з лікуванням призводить до поширення некрозу («час — тканина»). Після того як сепсис взято під контроль і пацієнт стабілізований, проводять оцінку артеріального русла для розгляду питання про негайну ревазуляризацію (тобто протягом кількох днів) в осіб зі значним дефіцитом перфузії. Після поліпшення кровотоку та контролю інфекції може

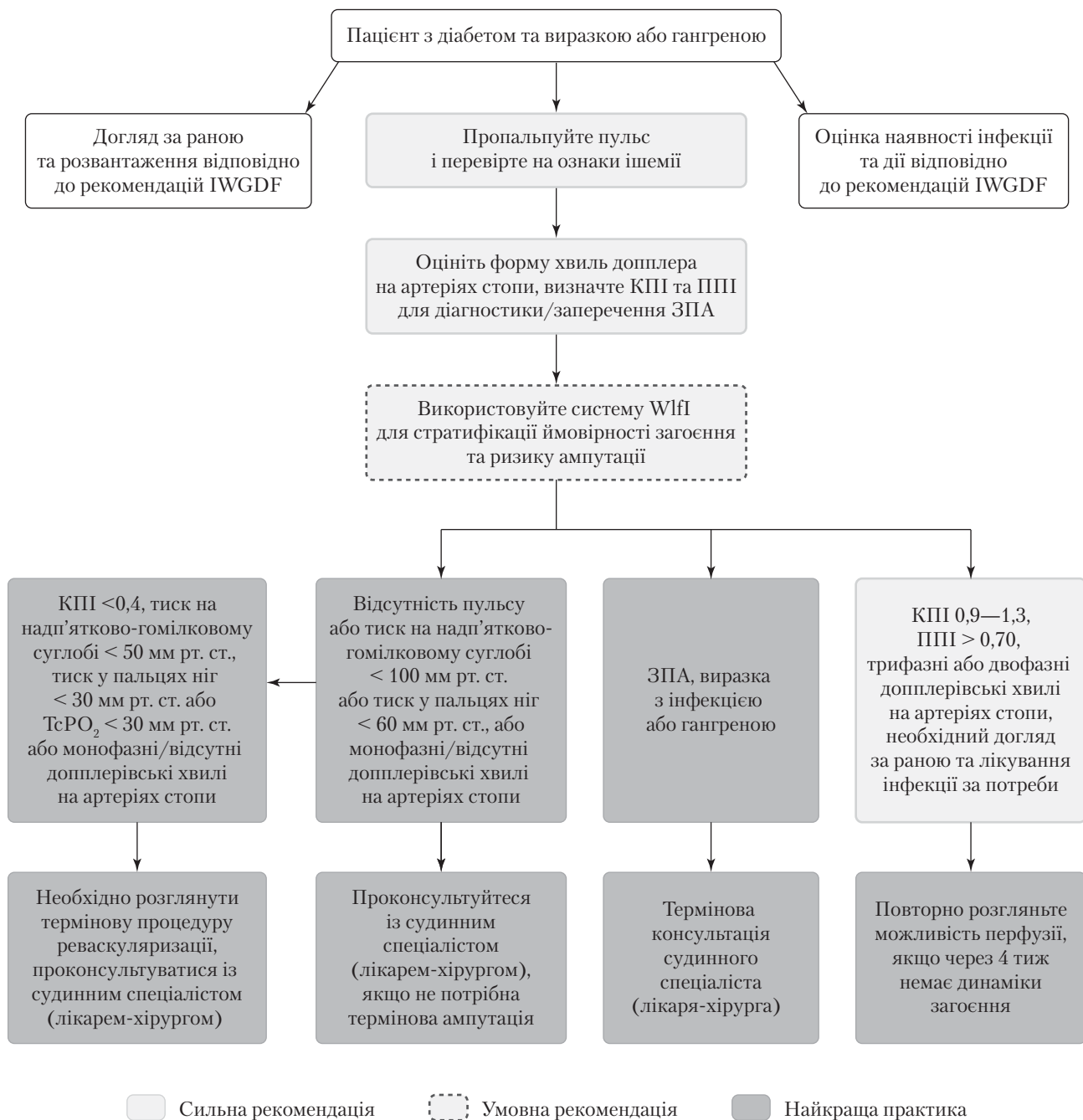


Рис. 1. Шлях оцінки та лікування особи з діабетом, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи з ознаками ішемії, інфекції або гангрену

знадобитися операція для створення функціональної стопи, що може потребувати реконструкції м'яких тканин і кісток [99]. Для зниження ризику або запобігання ампутації слід визначити пріоритетність стратегій втручання. Заява про передову практику.

Рекомендація 15. В особи з ЦД і виразкою стопи, якщо стан рани погіршується або не поліпшується (наприклад, зменшення площі рани менш ніж на

50 % протягом 4 тиж), попри належний контроль інфекції та рівня глюкози, догляд за раною та розвантаження, необхідно повторно оцінити судинний статус і проконсультуватися із судинним фахівцем щодо проведення реваскуляризації. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Багато чинників можуть спричинити сповільнення загоєння або незагоєння ДВС

(наявність інфекції, розмір і глибина рани, підвищений тиск у стопі на місці рани та неадекватний догляд за раною). Низка досліджень продемонстрували, що зменшення площі рани більш ніж на 50 % через 4 тиж після звернення є прогностичним показником загоєння через 1—2 тиж [100—103]. Установлено, що це не залежить від початкового розміру виразки та потребує перегляду протоколів лікування, якщо адекватного зменшення рани не досягнуто протягом 4 тиж. Наявність підозрюваного ХІЗБК або ДВС, які не загоюються належним чином, попри передову практику лікування, потребує негайної консультації судинного фахівця та розгляду питання, чи показана процедура ревааскуляризації. Немає прямих доказів, що підтверджують рекомендацію, яка є прагматичним твердженням, що ґрунтується на непрямих доказах і експертній думці. Заява про найкращу практику.

Рекомендація 16. В особи з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи або гангrenoю уникайте ревааскуляризації, якщо співвідношення ризику та користі від втручання несприятливе. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Ревааскуляризацію не слід проводити, якщо немає шансів на загоєння рани, коли велика ампутація неминуха, навряд чи буде досягнута функціональна стопа, або коли очікувана тривалість життя коротка і малоімовірно, що це буде корисно для пацієнта. Комітет з написання вважав, що в таких осіб будь-яка процедура ревааскуляризації навряд чи принесе користь та може завдати шкоди. Багато осіб з ураженням тканин стопи мають високий перипроцедурний ризик через супутні захворювання. Зокрема, непридатними для ревааскуляризації можуть бути особи, які дуже слабкі, з очікуваною малою тривалістю життя, поганим функціональним станом, прикуті до ліжка та/або з великою ділянкою деструкції тканини, що робить стопу функціонально неможливою для відновлення, та особи з прогнозованою неможливістю мобілізації після ревааскуляризації. Інколи процедуру з ревааскуляризації виконують, щоб збільшити ймовірність загоєння ампутації нижче за коліно та уникнути ампутації вище за коліно.

Кілька обсерваційних досліджень свідчать про загоєння 50 % ішемічної ДВС в осіб із діабетом, які не підходять для ревааскуляризації, це також слід урахувати при виборі лікування [67, 94]. Рішення про перехід до первинної ампутації або застосування паліативного підходу мають приймати пацієнт разом із мультидисциплінарною командою [104],

зокрема зі спеціалістом із судинних захворювань, якщо не показана екстрена процедура, як обговорювалося раніше. Комітет з написання вважав, що за цих обставин, коли одужання є малоімовірним, особа навряд чи оцінить результати ревааскуляризації порівняно із відсутністю ревааскуляризації. За таких обставин користь від ревааскуляризації не переважатиме потенційної шкоди.

Клінічне питання. Чим ендovasкулярна ревааскуляризація відрізняється від відкритої чи гібридної ревааскуляризації в осіб із діабетом, ЗПА та виразкою стопи чи гангrenoю?

Рекомендація 17. У пацієнтів із ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи або гангrenoю, які мають адекватний сегмент підшкірної вени, яким показана інфраінгвінальна ревааскуляризація, які підходять для відкритої хірургії та ендovasкулярної процедури, перевагу віддають на користь шунтування. (Умовний, помірний.)

Рекомендація 18. Особа з ЦД, ЗПА і виразкою стопи або гангrenoю має проходити лікування в центрах, які мають досвід або швидкий доступ до ендovasкулярної та хірургічної ревааскуляризації. У таких умовах слід розглянути можливість прийняття рішення про лікування на підставі ризику для пацієнта, індивідуальних побажань, ступеня загрози кінцівкам, анатомічного розподілу ЗПА та наявності автогенної вени. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Після прийняття рішення про ревааскуляризацію розглядають питання про те, чи слід виконувати ендovasкулярну або відкриту (тобто шунтування чи ендартеректомію) процедуру чи їх поєднання (гібридна процедура). Рекомендація 18 наголошує на взаємодоповнювальній ролі відкритих та ендovasкулярних методів у сучасній судинній практиці. Зокрема ендovasкулярні методи значною мірою замінили відкриту хірургію в лікуванні аортоклубових захворювань, а також дають змогу лікувати захворювання стопи.

Більшість досліджень, розглянутих у систематичному огляді результатів ендovasкулярного та хірургічного шунтування, були обсерваційними та ретроспективними серіями випадків із високим ризиком упередженості [105]. Дослідження BEST-CLI було великим рандомізованим клінічним дослідженням із низьким ризиком упередженості, в якому порівнювали перший ендovasкулярний підхід із першим хірургічним підходом. У нього були залучені особи з ХІЗБК, яких вважали придатними для ревааскуляризації з приводу оклюзійного захворювання

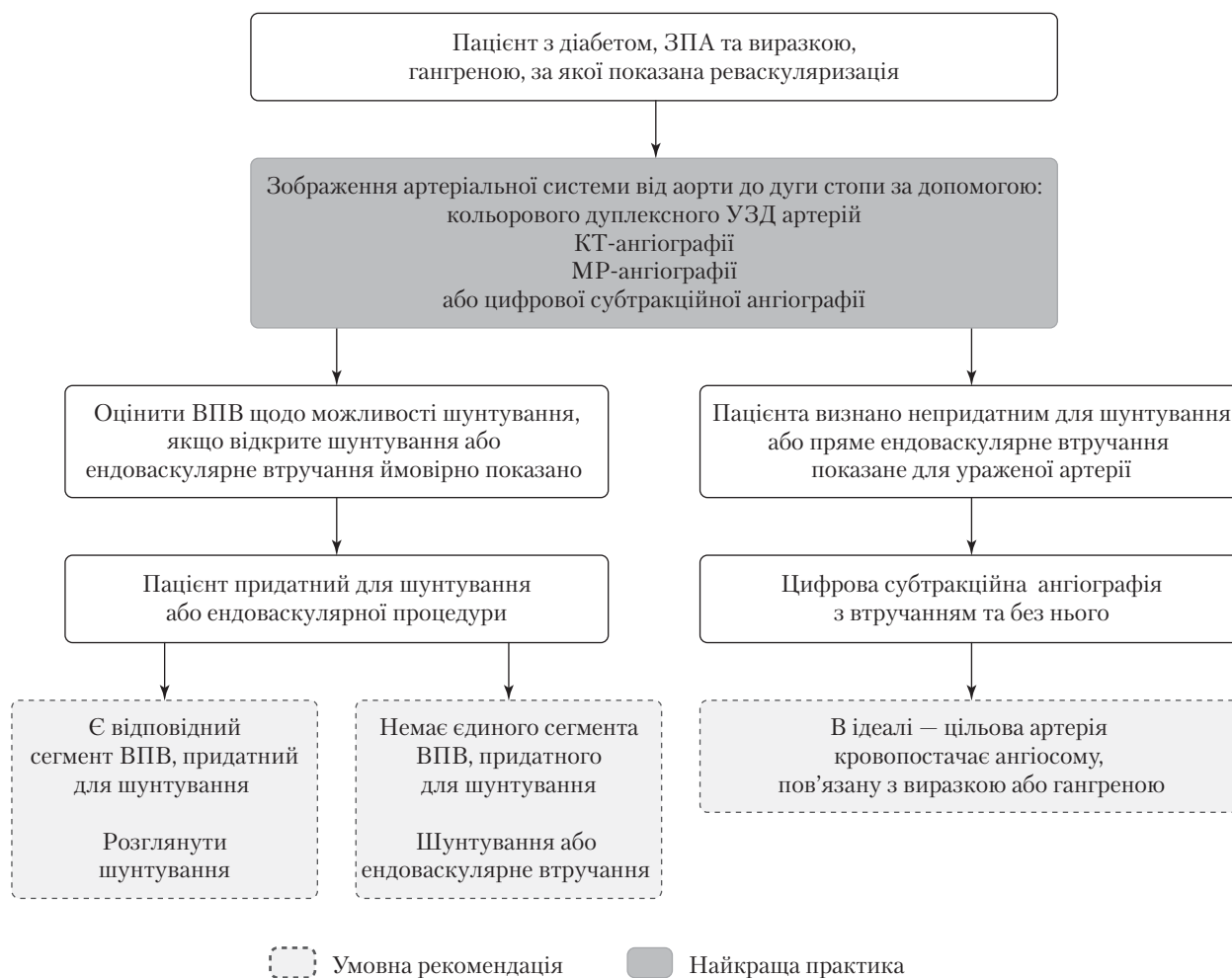
інфраінгінальних артерій [106]. Кінцевою точкою була ампутація кінцівки вище за литку або серйозне повторне втручання на кінцівці (нове шунтування, ревизія трансплантата, тромбектомія або тромболізис), або смерть. Дослідження було проведено в двох паралельних когортах: когорта 1 — особи, в яких була адекватна односегментна велика підшкірна вена, доступна для використання як обхідний шунт, когорта 2 — особи без адекватної односегментної великої підшкірної вени, яким потрібен альтернативний кондукт. Лікування з використанням першого підходу шунтування великої підшкірної вени було кращим, ніж ендovasкулярна терапія спочатку для первинного результату (відношення ризиків (BP) 0,68; 95 % ДІ 0,59—0,79, $p < 0,001$). У когорті 2 первинні результати були однаковими. У когорті 1 переважно виконано хірургічні втручання особам із діабетом (BP 0,72; 95 % ДІ 0,61—0,86) з користю, порівнянню з такою в осіб без діабету (BP 0,57; 95 % ДІ 0,41—0,78). На момент написання цієї настанови додаткові результати цього дослідження не були опубліковані. Дані, отримані в когорті 1, свідчили про більшу частоту великих ампутацій у тих, кому проведено ендovasкулярну процедуру, порівняно з тими, хто переніс хірургічне втручання (хірургія: 74 із 709 (10,4 %) ендovasкулярне втручання: 106 із 711 (14,9 %)). Аналіз демонструє, що це актуально для хворих на ЦД і може вплинути на перевагу певного втручання особою, яка отримує лікування. Слід урахувати різницю за тривалістю перебування в лікарні, яка, за даними систематичного огляду, була довшою в публікаціях про шунтування, ніж в публікаціях про ендovasкулярні методи. Крім того, особи можуть віддати перевагу ендovasкулярному підходу через інвазивніше шунтування. За витратами, імовірно, немає суттєвих відмінностей, за винятком тривалості перебування в лікарні, однак це ще слід визначити і може бути додатковим результатом дослідження BEST-CLI. Оскільки BEST-CLI нині є єдиним рандомізованим контрольованим дослідженням (RCT) у цій галузі, достовірність доказів нашої рекомендації була помірною. З огляду на важливі відмінності за результатами дослідження BEST-CLI експерти рекомендують розглядати шунтування як перший варіант в осіб із відповідною підшкірною веною. Ця рекомендація може призвести до значних змін у політиці багатьох центрів, які нині використовують підхід для всіх пацієнтів «спочатку ендovasкулярне втручання».

Рекомендація може бути нездійсненою в короткостроковій перспективі в усіх країнах через брак

обладнання та досвіду. У дослідженні BEST-CLI ендovasкулярні процедури можна було проводити в клубовій та загальній стегновій артерії для забезпечення оптимального притоку в шунтування, це означає, що центр, в якому лікують ЗПА в осіб із ДВС, повинен мати досвід виконання як ендovasкулярних втручань, так і шунтування. Крім того, у деяких центрах доступність ендovasкулярного підходу може бути причиною вибору цього лікування, коли потрібна термінова ревааскуляризація або коли хірургічний ризик є занадто високим. З цих причин і через помірну достовірність доказів надано умовну рекомендацію.

В осіб із діабетом, у яких розглядається питання про виконання ревааскуляризації, але які не мають відповідного сегмента великої підшкірної вени для шунтування, результати BEST-CLI були подібними для ендovasкулярного та хірургічного шунтування. Це твердження узгоджується з результатами систематичного огляду, в якому нерандомізовані та обсерваційні дослідження показали, що доказів було недостатньо, щоб визначити, яка техніка ревааскуляризації (ендovasкулярна, відкрита чи гібридна) є кращою. Кожен із методів має переваги та недоліки. Успішний дистальний венозний шунт може значно збільшити кровотік до стопи, але зазвичай необхідна загальна, спинномозкова або епідуральна анестезія, а також відповідна вена як обхідний канал, як у дослідженні BEST-CLI. Ендovasкулярна процедура має кілька матеріально-технічних переваг, але іноді для забезпечення адекватного кровотоку в стопі необхідні дуже складні втручання. Невдале ендovasкулярне втручання може призвести до гірших результатів, якщо згодом виконується відкрита процедура [107]. За останні кілька десятиліть відбувся значний прогрес в ендovasкулярних методах. Паралельно з цим спостерігається поліпшення анестезії та післяопераційного догляду, що сприяло кращим хірургічним результатам. Оскільки не існує універсального підходу до лікування для осіб із діабетом, ЗПА та виразкою або гангrenoю стопи, важливо, щоб лікувальний центр мав досвід і засоби для виконання різних варіантів лікування. Експерти рекомендують, щоб для кожної особи, яка потребує ревааскуляризації нижніх кінцівок, розглядали всі методи ревааскуляризації (рис. 2).

Клінічне питання. Які переваги перед прямою ревааскуляризацією ангіосом має непряма ревааскуляризація в осіб із діабетом, ЗПА та виразкою стопи або гангrenoю?



ВПВ — велика підшкірна вена.

Рис. 2. Підхід до судинного втручання в особи з діабетом і виразкою стопи або гангrenoю

Рекомендація 19. В особи з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою або гангrenoю стопи процедури реваскуляризації мають бути спрямовані на відновлення прямого кровотоку принаймні до однієї з артерій стопи. Заява про передову практику.

Обґрунтування. в осіб із діабетом і виразкою або гангrenoю стопи, яким потрібна реваскуляризація, оптимізація кровотоку до стопи важлива для збільшення шансів на загоєння стопи та уникнення ампутації. Неповна реваскуляризація (лікування захворювання притоку, коли є дистальне захворювання або шунтування артерій «сліпого сегмента» без відтоку) може призвести до уповільнення або незагоєння рани та підвищення ризику ампутації.

Операція шунтування ідеально виконується для судини відтоку, яка впадає в стопу. Однак шунтування маломілкової артерії (яке ґрунтується на колатералізації стопи) є найнефективнішим, коли

є хороша колатералізація стопи та наявна відкрита дуга стопи [93]. Прохідність артерій дуги стопи також пов'язана з поліпшенням загоєння ран і зниженням ризику великої ампутації [108].

Рекомендація 20. Для особи з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи або гангrenoю, якій проводять ендovasкулярну процедуру, розгляньте можливість націлювання на артерію, яка при ангіографії постачає анатомічну ділянку виразки, якщо це можливо. (Умовний, дуже низький.)

Обґрунтування. Ангіосоми — це тривимірні ділянки тканини та шкіри, що живляться цільовою артерією. Шість ангіосом стопи та гомілковостопного суглоба забезпечуються задньою великогомілковою артерією ($n=3$), маломілковою артерією ($n=2$) і передньою великогомілковою артерією ($n=1$) (рис. 3). Комунікації між ангіосомами включають прямі артеріально-артеріальні зв'язки, а також колатеральні

судини, які з'єднують сусідні ангіосоми [108—110]. Ефект/вплив реваскуляризації на основі ангіосом на загоєння ран і запобігання ампутації (великій та малій) при лікуванні ускладнень стопи, пов'язаних із діабетом, є суперечливим.

Яка різниця між прямою та непрямою реваскуляризацією?

Пряма реваскуляризація ангіосоми, в якій відбулася втрата тканини, передбачає відновлення артерії, що кровопостачає цю ангіосому. Альтернативою є непряма реваскуляризація, при якій лікують артерію з найімовірніше успішним прямим кровотоком до стопи, але не безпосередньо до ураженої ділянки з втратою тканини, при цьому кровотік буде поліпшений лише через колатеральні судини, що походять від неуразеної ангіосоми.



Рис. 3. Розподіл ангіосом на гомілці та стопі

Систематичний огляд виявив, що відкриті процедури реконструкції судин були однаково ефективними незалежно від того, проводилася пряма чи непряма реваскуляризація ураженої ангіосоми стопи [105].

Крім того, результати вивчення загоєння та ампутації при прямій і непрямій ендоваскулярній реваскуляризації свідчать, що якщо пряма реваскуляризація можлива, час загоєння ДВС та рівень ампутації знижені порівняно з такими за непрямой реваскуляризації. Існує недостатньо доказів для визначення того, чи є пряма реваскуляризація кращою за непряму для запобігання невеликій ампутації [111]. Непряма реваскуляризація з добрими колатераліями сприяла загоєнню ран і збереженню кінцівок, що не відрізнялося від результатів прямої реваскуляризації та було значно кращим, ніж непряма реваскуляризація без відновлення колатералей [112—116].

У більшості досліджень, залучених у систематичний огляд, використовували ендоваскулярні процедури. Отримані дані, ймовірно, свідчили на користь прямої реваскуляризації. Для процедур шунтування різниця за частотою загоєння та ампутації через 12 міс між прямою та непрямою реваскуляризацією була невеликою [116—119]. Ці дослідження мали високий ризик упередженості, були переважно ретроспективними з відсутністю рандомізації (малоймовірно, що це коли-небудь стане можливим). Про вихідні показники, такі як стадія рани/стопи (наприклад, за Wifl) і ступінь втрати тканин, повідомлялося рідко. Виявлено велику гетерогенність залучених досліджень, що не дало змоги провести метааналізу даних. Імовірно, це пов'язано з високою варіабельністю учасників і стадії рани (ступінь втрати тканини, тяжкість ішемії, наявність інфекції). Тому порівняння первинних результатів (загоєння/ампутація) або побічних ефектів є проблематичним. На підставі наявних даних припускають, що пряма реваскуляризація може поліпшити результати, тому експерти вважають, що цій процедурі, можливо, віддадуть перевагу особи, які отримують лікування для поліпшення загоєння та запобігання ампутації. Проте комісія з написання вважала, що, імовірно, є суттєва мінливість уподобань пацієнтів через відсутність переваг одного підходу над іншим. Такі чинники, як тяжкість ішемії та втрата тканин (наприклад, визначення стадії за Wifl) і придатність пацієнта до процедури/наявність супутніх захворювань, а також наявність досвіду та вартість процедур (що може відрізнятися залежно від країни) слід враховувати

під час прийняття рішень про тип процедури, яку вважають прийнятною. У кількох дослідженнях зазначено, що в їхній серії лише незначна кількість ран стопи та щиколотки відповідала одній ангіосомі. M. R. Kret та співавт. [120] виявили, що лише 36 % ран в їхній серії відповідали одній ангіосомі. D. Aerden та співавт. [121] зазначають, що важко розподілити осіб у групи прямої та непрямой ревааскуляризації через наявність множинних і великих ран, в які було залучено більше однієї ангіосомі. У таких випадках комісія з написання вважає, що перевагу слід віддавати артерії з найкращою якістю. Багато клініцистів розглядатимуть спробу лікування другої судини, що також кровопостачає рану, хоча існує брак доказів на підтримку цього підходу [105].

Клінічне питання. Чи можливо за результатами перфузії після ревааскуляризації спрогнозувати загоєння, велику ампутацію чи потребу в повторній ревааскуляризації в осіб із ДВС?

Рекомендація 21. В особи з діабетом і виразкою стопи або гангrenoю, якій виконана ревааскуляризація, об'єктивно оцініть адекватність перфузії, наприклад, використовуючи неінвазивне тестування біля ліжка. Найкраща практика.

Обґрунтування. Існує небагато доступних даних про перфузію після виконання ревааскуляризації в осіб із діабетом. Однак адекватна перфузія необхідна для загоєння рани, а клінічне обстеження часто є занадто ненадійним. ЗПА, пов'язана з діабетом, характеризується утворенням атеросклеротичних бляшок, які є довгими та дифузними за природою та, імовірно, охоплюють дистальні русла судин. Часто при ендovasкулярному лікуванні уражень гомілкових артерій не спостерігається тривалого збереження прохідності [122]. Тому слід проводити регулярну оцінку перфузії після ревааскуляризації через ризик оклюзії/рестенозу після втручання в поєднанні з регулярною оцінкою ураження стопи, щоб визначити, чи справді відбувається загоєння. Експерти рекомендують, щоб ревааскуляризація була спрямована на поліпшення перфузії стопи, наскільки це можливо. З огляду на відсутність доступних даних для визначення оптимальних часових меж для подальшого спостереження та ймовірність того, що вони можуть відрізнятися залежно від використаного методу тестування, складено Заяву про найкращу практику.

Рекомендація 22. Особа з ЦД, захворюванням периферичних артерій і виразкою стопи або гангrenoю має отримувати лікування міждисциплінарною командою. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Як обговорювалося в кількох частинах цієї настанови та в інших настановах IWGDF із діагностики та лікування ДВС, відновлення перфузії в стопі є лише частиною лікування, яке має проводити мультидисциплінарна команда [77]. Відсутність доступу до спеціалізованої допомоги пов'язана з гіршими наслідками для стоп. У сільській та віддаленій місцевості та районах, де обмежений доступ до спеціалістів, способи направлення для отримання медичної допомоги (наприклад, віртуальні способи консультування) є важливими для надання мультидисциплінарної допомоги [123]. Таким чином, будь-яка процедура ревааскуляризації має бути частиною комплексного плану лікування (швидке лікування супутньої інфекції, регулярна обробка рани, біомеханічне розвантаження, контроль рівня глюкози в крові, зниження серцево-судинного ризику та лікування супутніх захворювань) [123]. Після загоєння виразки ризик рецидиву становить близько 50 % протягом п'яти років, тому необхідно вживати профілактичних заходів. Багатьом особам потрібне тривале спостереження спеціалізованої групи з профілактики ускладнень стопи [23].

Клінічне питання. Яке лікування слід порадити особі з діабетом, ЗПА та виразкою стопи, щоб запобігти серйозним несприятливим подіям (СНП) з боку серцево-судинної системи та кінцівок і смерті?

СНП з боку серцево-судинної системи визначається як сукупність нефатального інсульту, нефатального інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті. СНП з боку кінцівок визначається як розвиток тяжкої ішемії стопи, що призводить до судинного втручання або значної ампутації гомілки. Ці визначення в різних дослідженнях дещо відрізняються.

Особи з діабетом і ЗПА (з виразкою стопи або без неї) мають дуже високий ризик серцево-судинних захворювань. Цілі щодо чинників серцево-судинного ризику завжди мають бути індивідуальними, з урахуванням очікуваної тривалості життя, користі, тягаря лікування, потенційної взаємодії з лікарськими засобами та небажаних ефектів лікування. З огляду на ці міркування комітет із написання пропонує такі цілі лікування для зниження ризику майбутніх серйозних несприятливих подій з боку кінцівок і серцево-судинної системи:

Рекомендація 23. В особи з ЦД і ЗПА цільові рівні мають бути такими:

- HbA1c < 8 % (< 64 ммоль/моль), але можливе вище цільове значення HbA1c залежно від ризику виникнення тяжкої гіпоглікемії;

- артеріальний тиск < 140/90 мм рт.ст., але можуть бути вищі цільові рівні, залежно від ризику ортостатичної гіпотензії та інших побічних ефектів;

- цільовий рівень ліпопротеїнів низької густини < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл), знижений принаймні на 50 % від вихідного рівня. Якщо високоінтенсивна терапія статинами (з езетимібом або без нього) добре переноситься, то рекомендовані цільові рівні < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл).

Рекомендація 24. Особі з ЦД і симптоматичним ЗПА:

- необхідно лікувати моноантитромбоцитарною терапією;

- клопідогрел можна розглядати як препарат першого вибору на відміну від ацетилсаліцилової кислоти;

- комбіновану терапію ацетилсаліциловою кислотою (75—100 мг один раз на добу) і низькою дозою ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) можна розглянути для осіб без високого ризику кровотечі. Заява про передову практику.

Рекомендація 25. В особи з ЦД 2 типу із ЗПА:

- при eGFR > 30 мл/(хв · 1,73 м²) слід розглянути можливість застосування інгібітора натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) або агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 з продемонстрованою користю щодо серцево-судинних захворювань, незалежно від рівня глюкози в крові;

- особам із пов'язаною з діабетом виразкою або гангrenoю стопи інгібітори SGLT-2 не слід приймати, а особам, які використовують ці препарати, слід тимчасово припинити прийом препарату до загоєння ураженої стопи. Заява про передову практику.

Обґрунтування. Комісія з написання вирішила не писати власних настанов щодо фармакологічних втручань в осіб із діабетом, ЗПА та виразкою стопи чи гангrenoю, щоб зменшити серцево-судинний ризик або запобігти серйозним захворюванням кінцівок, як визначено вище. Існує низка рекомендацій щодо запобігання ризику серцево-судинних захворювань в осіб із діабетом і серцево-судинними захворюваннями, тому інша настанова мала б незначну додаткову цінність. Експерти вирішили визначити положення про найкращу практику на основі Міжнародних судинних рекомендацій для ХІЗБК, розроблених ESVS, SVS та Всесвітньою федерацією судинних товариств (WFVS) [17], оскільки вони стосуються групи осіб із ХІЗБК. Рекомендації щодо антиагрегантної терапії відповідають останнім антитромботичним рекомендаціям ESVS [124]. Коли експерти вважали

це застосовним, використовували рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та інші рекомендації щодо захворювання периферичних артерій (Європейське товариство кардіологів (ESC)-ESVS, Європейське товариство судинної медицини (ESVM), ESC-EASD, ESC-Європейське товариство атеросклерозу (EAS)) [13—16, 18—20].

ЗПА перебігає агресивніше у хворих на ЦД порівняно з особами без діабету з підвищеним ризиком ампутації гомілки. Крім того, поєднання діабету та ЗПА пов'язане з високим ризиком розвитку ускладнень з боку інших судинних басейнів. Як обговорювалося раніше, в осіб із пов'язаною з ішемічним діабетом виразкою стопи загальна 5-річна серцево-судинна смертність становить близько 50 % [125]. Таким чином, згідно з міжнародними рекомендаціями кількох судинних і діабетичних асоціацій, цих осіб слід розглядати як таких, що мають дуже високий серцево-судинний ризик і відповідно лікувати. Водночас вони зазвичай мають, окрім периферичної нейропатії, інші ускладнення, пов'язані з діабетом, а також кілька супутніх захворювань, що призводить до великого тягаря захворювань і споживання багатьох препаратів [27]. Багато осіб похилого віку, слабкі та живуть у вразливих соціально-економічних умовах із низькою якістю життя [126, 127]. Тому важливо, щоб управління чинниками ризику серцево-судинних захворювань у цих осіб було індивідуальним, адаптованим і частиною спільного прийняття рішень з урахуванням очікуваної тривалості життя, ускладнень/супутніх захворювань, пов'язаних із діабетом, очікуваної користі, тягаря лікування, медикаментозних взаємодій та небажаних ефектів лікування. Цей догляд має надавати медичний працівник(и), який має достатній досвід лікування серцево-судинних чинників ризику та глікемії, бажано член міждисциплінарної команди з догляду за ногами при діабеті.

Глікемічні цілі

Як зазначено в рекомендаціях ADA та ESC-EASD, майже нормальна глікемія з рівнем HbA1c < 7,0 % (53 ммоль/моль) зменшить мікросудинні ускладнення [15, 19]. Суворіший контроль рівня глюкози, розпочатий на ранніх стадіях діабету в молодих осіб, сприяє зменшенню макросудинних ускладнень, тобто серцево-судинних наслідків, протягом 20 років. Такий контроль рівня глюкози може сприятливо впливати на мікросудинні ускладнення за

коротший час. Однак, коли використовують засоби, що знижують рівень глюкози в крові, в осіб із ризиком тяжкої гіпоглікемії, це може підвищити ризик серцево-судинних подій і смерті, як описано в рекомендаціях ADA та ESC-EASD [15, 18]. Оскільки багато осіб із ДВС та ЗПА також мають атеросклеротичні захворювання інших судинних басейнів, суворий контроль рівня глюкози може бути шкідливим. Ризик гіпоглікемії значно нижчий, коли пацієнтів лікують лише метформіном, інгібітором натрій-глюкозного котранспортера-2 або агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду I. Суворий контроль рівня глюкози часто не показаний особам із ЗПА та ДВС через те, що ризик гіпоглікемії перевищує потенційну користь. ADA рекомендує в Стандартах медичної допомоги 2022 р. прагнути до рівня HbA1c < 8 % (< 64 ммоль/моль) у таких осіб, а в рекомендаціях ESC-EASD 2019 р. — до рівня < 8—9 % (< 64—75 ммоль/л) [15, 18]. Однак ціль залежатиме від таких чинників, як вік, тривалість діабету, ускладнення, супутні захворювання та ризик гіпоглікемії. Цільові рівні HbA1c є вищими, ніж у міжнародних судинних рекомендаціях для ХІЗБК (< 7,0 % або 53 ммоль/моль), але, як зазначено вище, експерти дійшли висновку, що дотримування жорсткого контролю глікемії не дає добрих результатів у цій популяції.

Цілі артеріального тиску

У рекомендаціях ESC-EASD зазначено, що RCTs продемонстрували користь (зменшення частоти інсульту, коронарних подій і захворювань нирок) зниження систолічного АТ до < 140 мм рт. ст. і діастолічного АТ до < 90 мм рт. ст. [15]. Зазвичай для досягнення цих рівнів в осіб із ЦД необхідні кілька препаратів. У молодих осіб (наприклад, молодше 65 років) можна розглянути рівень < 130/80 мм рт. ст., якщо немає протипоказань для такого суворого контролю артеріального тиску та низький ризик ортостатичної гіпотензії. Як ADA, так і ESC-EASD, наголошують на важливості індивідуального лікування, оскільки надмірно агресивне зниження артеріального тиску зазвичай пов'язане з ризиком для літніх осіб із ДВС та пацієнтів із численними ускладненнями, пов'язаними з діабетом, та супутніми захворюваннями. Ми рекомендуємо для цих осіб АТ < 140/90 мм рт. ст., але для молодших осіб (наприклад, < 65 років) та осіб із невеликим ризиком побічних ефектів лікування можна розглянути нижчі цільові рівні.

Ліпідні цілі

Настанови ADA та EASD рекомендують для осіб із діабетом і атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями цільовий рівень ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) < 1,8 ммоль/л (70 ммоль/л) [18]. Відповідно до підходу «що нижче, то краще», нещодавні дослідження показали, що нижчі рівні ЛПНГ (< 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)) можуть бути корисними для осіб із дуже високим серцево-судинним ризиком. Останні настанови ESC-EASD та ESC-EAS рекомендують, щоб цільовими для цих осіб були дуже низькі рівні ЛПНГ [15, 16]. У пацієнтів із рецидивами протягом 2 років навіть рівень ЛПНГ < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) пропонують як цільовий у рекомендаціях ESC-EAS [16]. За допомогою статинотерапії (розувастатин у дозі 20—40 мг або аторвастатин у дозі 40—80 мг) можна досягти значного зниження рівня холестерину, якщо ці відносно прості методи лікування добре переносяться. Якщо ціль не досягнута, то можна додати езетиміб, доступний у таблетках у комбінації з обома статинами. Ці методи лікування мають обмежені побічні ефекти в більшості (але не в усіх) осіб і відносно недорогі. Відповідно до останніх рекомендацій ESC-EASD та ESC-EAS рівень ЛПНГ < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) може бути цільовим показником в осіб із повторними серцево-судинними подіями протягом 2 років, з огляду на обмежену кількість RCT, в які було залучено відносно небагато учасників із ХІЗБК та діабетом. Щоб досягти дуже низьких рівнів ЛПНГ, частині пацієнтів буде необхідне додаткове лікування інгібітором PCSK9. Інгібітори PCSK9 є моноклональними антитілами, які мають незначні побічні ефекти, але потребують парентерального введення, що зумовлює їх високу вартість. Є дуже мало доказів економічної ефективності інгібіторів PCSK9 в осіб із діабетом, ЗПА та виразкою стопи або гангrenoю. Крім того, використання дорогих препаратів є проблемою для багатьох країн. З цих причин ми не включили рекомендацію щодо рівня ЛПНГ < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у цю настанову, але визнаємо, що в кількох країнах інгібітори PCSK9 використовують для досягнення зазначених цілей у пацієнтів із рецидивами серцево-судинних подій.

Відповідно до інших втручань зі зниження ризику серцево-судинних захворювань у зазвичай ослаблених осіб із кількома патологіями, лікування та його цілі мають ґрунтуватися на спільному прийнятті рішень після ретельної оцінки переваг, шкоди та вартості й бути індивідуальними. Цілі щодо

зниження рівня ЛПНГ (та інші) у нашій рекомендації слід інтерпретувати не як абсолютні, а як бажані. Навіть якщо ціль буде досягнута лише частково, це може значно знизити ризик серцево-судинних подій в осіб із дуже високим ризиком. Хоча дуже низькі рівні ЛПНГ, можливо, досягаються не в усіх пацієнтів, зниження рівня ЛПНГ до 50 % можна досягти у багатьох осіб за допомогою зазначених сильнодіючих статинів (та езетимібу) зі значним зниженням ризику серцево-судинних захворювань [13].

Додаткова терапія

Антиагрегантна терапія. Особам із серцево-судинними захворюваннями (ХІЗБК) наполегливо рекомендовано лікування антитромбоцитарними засобами (клопідогрель і ацетилсаліцилова кислота). Ці препарати знижують ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій.

У разі підвищеного ризику шлункової кровотечі в осіб, які приймають ацетилсаліцилову кислоту, слід розглянути застосування інгібітора протонної помпи як додаткового лікування.

Який препарат обрати? Настанови ADA та ESC-EASD рекомендують особам із діабетом і серцево-судинними подіями ацетилсаліцилову кислоту як перший вибір, але не вказують на наявність ЗПА [15, 18].

У нещодавно опублікованих рекомендаціях ESVM, ESC-ESVS та GVG клопідогрель розглядають як антитромбоцитарний засіб вибору в пацієнтів із ЗПА. Ця рекомендація, зокрема, ґрунтується на дослідженні «Клопідогрель порівняно з ацетилсаліциловою кислотою в пацієнтів із ризиком розвитку ішемічних подій» (CAPRIE), в якому клопідогрель був ефективнішим щодо зниження ризику серцево-судинних захворювань без підвищеного ризику кровотечі [128]. Лише підгрупа учасників цього дослідження мала ЗПА, із них 21 % — діабет. Крім того, метааналіз не показав жодної користі від ацетилсаліцилової кислоти для пацієнтів із ЗПА [129]. Субаналіз дослідження CAPRIE виявив, що клопідогрель перевершує ацетилсаліцилову кислоту в зменшенні повторних ішемічних подій у пацієнтів із діабетом [130]. Відносне зниження ризику було порівнянним із таким в осіб без діабету, але через більшу кількість подій абсолютне зниження ризику було ще більшим. З огляду на потенційну користь пропонують розглянути клопідогрель як засіб першого вибору відповідно до зазначених рекомендацій.

Як додаткову альтернативу одноразовій антитромбоцитарній терапії можна розглянути комбіновану

терапію ацетилсаліциловою кислотою (100 мг один раз на добу) і низькими дозами ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) для осіб із низьким ризиком кровотечі для запобігання серцево-судинним подіям, а також зменшення подій ішемії нижніх кінцівок у тих, хто має ХІЗБК, як запропоновано Міжнародними судинними рекомендаціями, ESVM та рекомендаціями ESC-EASD [13, 17, 20]. Це припущення ґрунтується на дослідженні COMPASS, в якому комбінована терапія була ефективнішою, ніж монотерапія ацетилсаліциловою кислотою, але пов'язана з підвищенням ризику клінічно значущих кровотеч, переважно шлунково-кишкових [131]. У цьому дослідженні близько 38 % осіб хворіли на ЦД. Комбінована терапія є ефективною як у хворих, так і в осіб без ЦД. З огляду на обмежену базу доказів і додатковий тягар лікування для цієї часто вразливої когорти експерти склали Заяву про найкращу практику. Антитромботичні настанови ESVS рекомендують тим, хто не має високого ризику кровотечі та отримав ендоваскулярне втручання з приводу ЗПА нижніх кінцівок, розглянути можливість проведення курсу подвійної антиагрегантної терапії (ацетилсаліцилова кислота і клопідогрель) від 1 до 6 міс для зниження ризику СНП з боку серцево-судинної системи та кінцівок [132]. У пацієнтів, яким проводять ендоваскулярне втручання, без високого ризику кровотечі слід розглянути можливість призначення ацетилсаліцилової кислоти (75—100 мг/добу) і низьких доз ривароксабану (2,5 мг двічі на добу), щоб зменшити ризик СНП з боку серцево-судинної системи та кінцівок [133, 134]. Якщо ризик кровотечі вважають високим, то після втручання слід застосовувати лише антитромбоцитарну терапію.

Якщо клопідогрель використовують додатково до ацетилсаліцилової кислоти та низьких доз ривароксабану після ендоваскулярного втручання, його слід застосовувати < 30 днів, оскільки за тривалого використання ризик кровотечі, ймовірно, переважатиме користь [135].

Антитромботичні настанови ESVS рекомендують для осіб, яким проводять інфраінгвінальну ендартеректомію або шунтування та які не мають високого ризику кровотечі, розглянути можливість призначення ацетилсаліцилової кислоти (75—100 мг/добу) і низьких доз ривароксабану (2,5 мг двічі на день) для зниження ризику СНП з боку серцево-судинної системи і кінцівок. Для осіб, які перенесли інфраінгвінальне шунтування з використанням аутогенної вени та не мають високого ризику кровотечі,

може бути розглянуто лікування антагоністами вітаміну К для поліпшення прохідності трансплантата [134, 136].

У пацієнтів, які підлягають інфраїнгінальному шунтуванню з протезуванням, слід розглянути можливість одноразової антитромбоцитарної терапії, в осіб із високим ризиком кровотечі, яким проводять операцію шунтування нижніх кінцівок із використанням автогенного або протезного кондуїту, — можливість одноразової антитромбоцитарної терапії для поліпшення прохідності трансплантата [134].

Дуплексне сканування артерій після аутологічного венозного шунтування зазвичай рекомендується для виявлення стенозу трансплантата. Переваги спостереження після ендovasкулярного втручання залишаються невизначеними. Ми пропонуємо дотримуватися місцевих протоколів.

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), які спочатку були розроблені для зниження рівня глюкози в крові, можуть мати сприятливий вплив на серцево-судинну систему в осіб із ЦД 2 типу [18]. Ці ефекти не залежать від зниження рівня глюкози в крові. Користь також може спостерігатися у хворих на ЦД 1 типу, в яких контроль рівня глюкози за допомогою зазначених препаратів відіграє лише обмежену роль (інгібітори SGLT-2) або не відіграє жодної ролі (агоністи GLP-1), ще належить установити. Особам із eGFR < 30 мл/(хв · 1,73 м²) ці препарати протипоказані. Тому ми радимо розглядати зазначені препарати при ЦД 2 типу та захворюваннях периферичних артерій з eGFR > 30 мл/(хв · 1,73 м²).

Інгібітор SGLT-2 канагліфлозин асоціювався з підвищеним ризиком ампутації в RCT. Це не було заздалегідь визначеною кінцевою точкою і не спостерігалось в інших дослідженнях інгібіторів SGLT-2 [137] або тривалих проспективних дослідженнях, як в консенсусному звіті ADA-EASD 2022 [138]. Крім того, у ретроспективному аналізі ці препарати мали сприятливий вплив на серцево-судинну систему та нирки в осіб із захворюванням периферичних артерій [139]. Однак осіб із виразками на стопі часто вилучали з випробувань інгібіторів SGLT-2, тому слід урахувати ще одне застереження. Кетоацидоз, пов'язаний із діабетом, є рідкісним, але серйозним побічним ефектом інгібіторів SGLT-2, а тривале голодування, гостра хвороба та післяопераційний період спричиняють розвиток кетоацидозу. У цих ситуаціях ADA-EASD рекомендує тимчасове припинення прийому лікарських засобів (за 3 дні до операції) [138].

Оскільки пацієнти з ЗПА, виразкою або гангrenoю стопи, пов'язаними з діабетом, мають високий ризик розвитку інфекції стопи або піддаються одній чи більше (невідкладним) хірургічним процедурам, ми пропонуємо з прагматичних міркувань не починати прийом інгібіторів SGLT-2 під час лікування особам, які раніше не використовували цих препаратів. Слід розглянути можливість тимчасового припинення лікування в пацієнтів, які використовують ці препарати, доки уражена стопа не заживе.

P. S.

Цілі, які обговорюються в цьому тексті, ґрунтуються на зниженні серцево-судинних подій, але це складена кінцева точка, а її визначення у різних дослідженнях відрізняється. СНП з боку кінцівок також іноді по-іншому визначається. Доказів зменшення подій на нижніх кінцівках в осіб із діабетом, ЗПА та виразкою стопи за допомогою фармакологічного лікування недостатньо. З цієї причини ми не можемо надати конкретних рекомендацій з цієї теми.

Пріоритети майбутніх досліджень

Одним із головних обмежень цієї настанови є відсутність проспективних рандомізованих досліджень, неузгодженість класифікації та повідомлених результатів, а також відсутність розділення результатів для осіб із ХІЗБК із діабетом та без нього. Дані щодо діагностики, прогнозу та лікування ЗПА переважно стосуються населення в цілому. Недостатньо доказів високого рівня для діагностики та лікування пацієнтів із ДВС або гангrenoю. Дослідження часто залучають лише осіб з неушкодженими стопами або некоректно деталізують (або контролюють) деякі чинники (наявність нейропатії, виразки, інфекції тощо), що створює плутанину. Крім того, кілька досліджень у когортах ХІЗБК провели субаналіз для хворих на діабет, хоча вони, імовірно, становлять більшість у залученій популяції. Таким чином, існує потреба в подальших дослідженнях цієї унікальної підгрупи осіб з діабетом для поліпшення результатів лікування в усьому світі. Комітет з написання вважає, що існує низка пріоритетних напрямів для майбутніх досліджень. Наш систематичний огляд прогностичної здатності тестування судин біля ліжка для прогнозування загоєння ДВС та результатів ампутації продемонстрував відсутність досліджень достатньої якості для кількох широко доступних тестів (ППІ та ТсР_{О₂}), з непослідовним використанням порогів вимірювання та відсутністю даних для вивчення

результатів тестування. Нові технології для розробки оптимальних інструментів і заходів перфузії стопи для осіб із ДВС та ЗПА є неоціненними для визначення стратегій ревазуляризації для окремих осіб і того, коли показані агресивніші стратегії.

Додаткові запитання

1. Яка група осіб із ЦД і ДВС, втратою тканини або гангrenoю найбільше вирає від термінової ревазуляризації, а коли може бути корисною вичікувальна тактика?

Робоча група склала Заяву про найкращу практику, намагаючись визначити, які особи отримують найбільшу користь від невідкладної оцінки судин і ревазуляризації. Потрібні подальші дослідження для з'ясування чинників, пов'язаних з кінцівками. Такі прогнози можуть бути полегшені за допомогою нових методів прогнозування, зокрема з використанням машинного навчання [140].

2. Чи впливають нові додаткові засоби ендоваскулярної ревазуляризації та методи, розроблені для підколінної ревазуляризації, позитивно на показники прохідності та орієнтовані на кінцеві точки (виживання без ампутації, поліпшення загоєння ран та якість життя, пов'язана зі здоров'ям) у хворих на діабет із ЗПА та виразкою стопи?

Розроблено низку нових технологій для підвищення ефективності ендоваскулярних втручань, зокрема балони та стенти з лікарським покриттям, а також біорозсмоктувальні судинні каркаси/стенти, пристрої для атеректомії та літотрипсії для сильно кальцифікованих уражень. Впроваджено венозну артеріалізацію для спроби ревазуляризації тих, у кого «немає можливості» для ревазуляризації [141, 142]. Роль і показання до цих втручань у загальній популяції з ХІЗБК, зокрема, у хворих на ЦД, слід установити.

3. Визначити ефективну регенеративну терапію (наприклад, на основі клітин або генів) для поліпшення перфузії стопи в осіб із ДВС та ЗПА, які не є кандидатами на стандартну ревазуляризацію.

Ангіогенез (утворення нових кровоносних судин з існуючих) важливий для формування артеріального колатерального кровообігу у відповідь на оклюзію артерій, а також для загоєння ран. Діабет (і гіперглікемія) пов'язані з порушенням ангіогенезу. Низку клітинних, генних та білкових терапевтичних підходів випробовують як для ХІЗБК без варіантів, так і для загоєння ран при діабеті. Не існує терапевтичних методів лікування з доведеною ефективністю. Дослідження тривають [143].

Внесок авторів

Комітет з написання очолив RF (від імені IWGDF), RH (від імені ESVS) і JLM (від імені SVS) як співголови за підтримки NCS (від імені IWGDF). Виконувала обов'язки вченого секретаря ВЦ. Перед кожною із залучених організацій було поставлено завдання вибрати шість визнаних експертів, щоб створити міжнародний багатодисциплінарний комітет з написання із 18 членів. Ми подбали про те, щоб створити мультидисциплінарну групу, яка включала такі дисципліни, як судинна хірургія, ангіологія, інтервенційна радіологія, судинна медицина, ендокринологія, епідеміологія та подіатрія.

Усі члени комітету з написання були залучені до узагальнення наявних доказів у допоміжних систематичних оглядах, які публікуються окремо, та написання цієї настанови. Декільком членам (головам, вченому секретарю, NS та MSC) доручили написати окремі розділи настанови. Усі автори переглядали та обговорювали під час зустрічей групи отримані докази та докази для прийняття рішень відповідно до GRADE та кожної рекомендації. Усі автори переглянули остаточний документ і погодилися з ним перед загальним розглядом і поданням для схвалення. Усі члени робочої групи пройшли навчання рівня I GRADE, а кілька членів робочої групи — навчання з методології настанови (McMaster University).

Подяка

Автори дякують зовнішнім експертам за їхню перевірку наших PICO на предмет клінічної значущості та документа настанов — Sriram Narayanan (Сінгапур), Rica Tanaka (Японія), Ismail Cassimjee (Південна Африка), Xu Jun (Китай), Heidi Corcoran (Гонконг), Yamile Jubiz (Колумбія), Tsvetelina Tankova (Болгарія).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bus SA, Monteiro-Soares M, Game F, van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Senneville E, Schaper NC; IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3656.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.
3. [Current care guidelines: peripheral arterial disease], *Duodecim.* 2010;126(12):1433-4.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.

5. Lucas NP, Macaskill P, Iwvig L, Bogduk N. The development of a quality appraisal tool for studies of diagnostic reliability (QAREL). *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):854-61.
6. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355.
7. Sterne JA, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
9. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(8):529-36.
10. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(4):280-6.
11. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
12. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2022.
13. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Suppl 102):1-79.
14. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. [2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Kardiol Pol*. 2017;75(11):1065-160.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz828. PMID: 31497854.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
17. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1 s):S1-S109.e33.
18. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-S174.
19. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83-S96.
20. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed.)*. 2018;71(2):111.
21. Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;e3654.
22. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Oct;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359.
23. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
24. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036-42.
25. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes — Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
26. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, RieB HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021;50(5):323-30.
27. 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(1):18-25.
28. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.
29. Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(7):456-74.
30. Low Wang CC, Blomster JJ, Heizer G, et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3274-84.
31. Ix JH, Miller RG, Criqui MH, Orchard TJ. Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial arterial calcification on X-ray in type I diabetes. *J Vasc Surg*. 2012;56(3):721-7.
32. Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon W M, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2843-9.
33. Yamine K, Hayek F, Assi C. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):2197-207.
34. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3276. doi: 10.1002/dmrr.3276. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31958217.
35. Aubert CE, Cluzel P, Kemel S, Michel PL, Lajat-Kiss F, Dadon M, Hartemann A, Bourron O. Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes—a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2014 Feb;31(2):192-9. doi: 10.1111/dme.12309. Epub 2013 Sep 11. PMID: 23952656.

36. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2206-10.
37. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, Schneider JR, Mandapat AL, Martin G, McDermott MM. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):113-20. doi: 10.2337/diacare.25.1.113. PMID: 11772911.
38. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(II):1317-24.
39. Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Sapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vase Surg*. 2016;63(suppl. 2):295-365.e 1-2.
40. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(II):e71-e126.
41. Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a diabetic foot. *JAMA*. 2017;18(14):387-8.
42. 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 Vase Surg*. 2016;63(suppl. 2):3s-21s.
43. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Diabetic foot problems: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) copyright © NICE 2023;2023.
44. Chuter VH, Schaper NC, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. The effectiveness of bedside investigations for diagnosing peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; in press.
45. Casey S, Lanting S, Oldmeadow C, Chuter V. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019;12:39.
46. Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2013;128(20):224-50.
47. Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, Fenner C, Maynard W, Budge J, Carradice D, Hinchliffe RJ. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med*. 2018 Jul;35(7):895-902. doi: 10.1111/dme.13634. Epub 2018 May 2. PMID: 29633431.
48. Babaei MR, Malek M, Rostami FT, Emami Z, Madani NH, Khamseh ME. Non-invasive vascular assessment in people with type 2 diabetes: Diagnostic performance of Plethysmographic-and-Doppler derived ankle brachial index, toe brachial index, and pulse volume wave analysis for detection of peripheral arterial disease. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(3):282-9. doi: 10.1016/j.pcd.2019.09.005
49. Dinesh R, Vinod KV, Ramkumar G. Comparison of resting/postexercise ankle-brachial index and transcutaneous partial pressure of oxygen for noninvasive diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Medical Journal Armed Forces India*. 2021.
50. Fejfarova V, Matuska J, Jude E, Pithova P, Flekac M, Roztocil K, et al. Stimulation TcPO₂ testing improves diagnosis of peripheral arterial disease in patients with diabetic foot. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12 (no pagination).
51. Hur KY, Jun JE, Choi YJ, Lee JH, Kim DJ, Park SW, et al. Color doppler ultrasonography is a useful tool for diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus patients with ankle-brachial index 0.9 I to 1.40. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2018;42(1):63-73.
52. Normahani P, Poushpas S, Alaa M, Bravis V, Sounderajah V, Aslam M, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-care Tests Used to Detect Arterial Disease in Diabetes: TEsting for Arterial Disease in Diabetes (TrEAD) Study. *Ann Surg*. 2022;276(5):e605-e12.
53. Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease. *Archives of Plastic Surgery*. 2012;39(3):227-31.
54. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care*. 2009;32(4):e44-e.
55. Bevilacqua NJ, Rogers LC, Armstrong DG. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S81-3.
56. Hering J, Angelkort B, Keck N, Wilde J, Amann B. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot. *Vasa*. 2010;39(1):67-75.
57. Tsai CY, Chu SY, Wen YW, Hsu LA, Chen CC, Peng SH, et al. The value of Doppler waveform analysis in predicting major lower extremity amputation among dialysis patients treated for diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):18-8.
58. Gershtater MA, Londahl M, Nyberg P, Larsson J, Thorne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(3):398-407.
59. Wallin L, Bjornsson H, Stenstrom A. Fluorescein angiography for predicting healing of foot ulcers. *Acta Orthop Scand*. 1989;60(1):40-4.
60. Zhang S, Wang S, Xu L, He Y, Xiang J, Tang Z. Clinical outcomes of transmetatarsal amputation in patients with diabetic foot ulcers treated without revascularization. *Diabetes Therapy*. 2019;10(4):1465-72.
61. Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2016;36(8):1475-82.
62. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Voegelé J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischaemia. *Vase Med*. 2006;11(2):69-74.
63. 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(5):377-83.
64. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jomeskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(1):147-51.

65. Bunt TJ, Holloway GA. TcPO₂ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. *Ann Vasc Surg.* 1996;10(3):224-7.
66. 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(1):10-7.
67. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(4):440-6.
68. Fagher K, Katzman P, Londahl M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):1-8.
69. Manu CA, Slim H, Huang D, Wilkins CJ, Vas PRJ, Rashid H, et al. Isolated low toe-brachial index is associated with increased mortality and morbidity: a retrospective cohort study. *J Wound Care.* 2021;30(1):65-73.
70. Mennes OA, van Netten JJ, van Baal JG, Slart R, Steenbergen W. The Association between Foot and Ulcer Microcirculation Measured with Laser Speckle Contrast Imaging and Healing of Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med.* 2021;10(17).
71. Rajagopalan C, Viswanathan V, Rajsekar S, Selvaraj B, Daniel L. Diabetic foot ulcers — comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2018;38:179-84.
72. Faris I, Duncan H. Skin perfusion pressure in the prediction of healing in diabetic patients with ulcers or gangrene of the foot. *J Vasc Surg.* 1985;2(4):536-40.
73. Chuter VH, Schaper N, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. A systematic review of the prognostic capacity of lower limb vascular bedside investigations for diabetes-related foot disease outcomes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;in press.
74. Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3244.
75. Mclhatten A, Lanting SM, Chuter VH, Fitridge R. The prognostic capacity of measures of microvascular function on diabetes related foot ulcer healing: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023.
76. Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia.* 2016;59(7):1542-8.
77. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the diagnosis and management of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3657.
78. 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, ischaemia, and foot infection (WIFI). *J Vase Surg.* 2014;59(1):220-34.
79. van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's Choice — The prognostic value of the Wifi classification in patients with chronic limb threatening ischaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(3):362-71.
80. Andersen CA, McLeod K, Steffan R. Diagnosis and treatment of the invasive extension of bacteria (cellulitis) from chronic wounds utilising point-of-care fluorescence imaging. *Int Wound J.* 2022;19(5):996-1008.
81. Fujii M, Terashi H, Yokono K, Armstrong DG. The degree of blood supply and infection control needed to treat diabetic chronic limb-threatening ischaemia with forefoot osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2021;111(2).
82. 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 Vase Surg.* 2017;65(6):1698-705.
83. Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vase Surg.* 2018;68(5):1473-81.
84. Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black JH 3rd, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vase Surg.* 2018;67(5):1455-62.
85. 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 Vase Surg.* 2017;66(2):488-98.e2.
86. Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, et al. Neutrophil extracellular traps are markers of wound healing impairment in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(1):16-27.
87. Zhan D, 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 Vase Surg.* 2015;61(4):939-44.
88. Neagu C, Doran H, Buzea A, Agache A, Georgescu D, Patrascu T. Algorithm of medical-surgical treatment in the peripheral arterial disease of the diabetic patient. *Maedica.* 2020;15(3):3-10.
89. Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, Pounds LC, Davies MG. Outcomes of isolated inframalleolar interventions for chronic limb-threatening ischaemia in diabetic patients. *J Vase Surg.* 2020;71(5):1644-52.e2.
90. Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black JH 3rd, et al. Quantifying the costs and profitability of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vase Surg.* 2019;70(1):233-40.
91. Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Black JH 3rd, Lum YW, Abularrage CJ. Evaluation of revascularization benefit quartiles using the Wound, Ischemia, and foot Infection classification system for diabetic patients with chronic limb-threatening ischaemia. *J Vase Surg.* 2021;74(4):1232-9.e3.
92. Pena G, Kuang B, Edwards S, Cowled P, Dawson J, Fitridge R. Factors associated with key outcomes in diabetes related foot disease: a prospective Observational Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):233-40.

93. Ricco JB, Gargiulo M, Stella A, Abualhin M, Gallitto E, Desvergnès M, et al. Impact of angiosome- and nonangiosome-targeted peroneal bypass on limb salvage and healing in patients with chronic limb-threatening ischaemia. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1479-87.
94. Lepantalo M, Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(2):153-7.
95. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl 1):e3279.
96. Noronen K, Saarinen E, Alback A, Venermo M. Analysis of the elective treatment process for critical limb ischaemia with tissue loss: diabetic patients require rapid revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(2):206-13.
97. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023:e3648.
98. Senneville E, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragon-Sanchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
99. Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL Sr, Armstrong DG. A stepwise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100(5):401-5.
100. 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(1):26-9.
101. Coerper S, Beckert S, Kuper MA, Jekov M, Konigsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing—analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2009;23(1):49-53.
102. 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(3):44-50.
103. 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(6):1879-82.
104. Dunning T. Integrating palliative care with usual care of diabetic foot wounds. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):303-10.
105. Chuter VH, Schaper NC, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. Outcomes of revascularisation procedures in people with diabetes-related foot ulcer and gangrene: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;in press.
106. Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischaemia. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(25):2305-16.
107. Meecham L, Patel S, Bate GR, Bradbury AW. Editor's Choice — A comparison of clinical outcomes between primary bypass and secondary bypass after failed plain balloon angioplasty in the bypass versus angioplasty for severe ischaemia of the Limb (BASIL) Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(5):666-71.
108. Troisi N, Turini F, Chisci E, Ercolini L, Frosini P, Lombardi R, Falciani F, Baggione C, Anichini R, Michelagnoli S. Pedal arch patency and not direct-angiosome revascularization predicts outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical limb ischemia. *Int Angiol*. 2017 Oct;36(5):438-444. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03809-3. Epub 2017 May 24. PMID: 28541016.
109. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 1987 Mar;40(2):113-41. doi: 10.1016/0007-1226(87)90185-8. PMID: 3567445.
110. 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 Jun;117(suppl. 7):261S-293S. doi: 10.1097/01.prs.0000222582.84385.54. PMID: 16799395.
111. Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P, Cusaro C, Stecco A, Parziale G, Perchinunno M, De Bonis M, Carriero A. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Jun;36(3):637-44. doi: 10.1007/s00270-012-0544-4. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23358605.
112. Acin F, Varela C, Lopez de Maturana I, de Haro J, Bleda S, Rodriguez-Padilla J. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischaemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *Int J Vasc Med*. 2014;2014:270539.
113. Alexandrescu VA, Brochier S, Limbga A, Balthazar S, Khelifa H, De Vreese P, Azdad K, Nodit M, Pottier M, Van Espen D, Sinatra T. Healing of Diabetic Neuroischemic Foot Wounds With vs Without Wound-Targeted Revascularization: Preliminary Observations From an 8-Year Prospective Dual-Center Registry. *J Endovasc Ther*. 2020 Feb;27(1):20-30. doi: 10.1177/1526602819885131. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709886.
114. Bekeny JC, Alfawaz A, Day J, Naz I, Attinger CE, Fan KL, et al. Indirect endovascular revascularization via collaterals: a new classification to predict wound healing and limb salvage. *Ann Vasc Surg*. 2021;73:264-72.
115. Zheng XT, Zeng RC, Huang JY, Pan LM, Su X, Wu ZH, et al. The use of the angiosome concept for treating infrapopliteal critical limb ischemia through interventional therapy and determining the clinical significance of collateral vessels. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:41-9.
116. Spillerova K, Settembre N, Biancari F, Alback A, Venermo M. Angiosome targeted PTA is more important in endovascular revascularisation than in surgical revascularisation: analysis of 545 patients with ischaemic tissue lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):567-75.
117. 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(3):322-8.
118. Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, Gaertner S, Geny B, Thaveau F, Chakfe N. Long-term outcomes of direct and indirect below-the-knee open revascularization based on the angiosome concept in diabetic patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2014 May;28(4):983-9. doi: 10.1016/j.avsg.2013.08.026. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24333196.

119. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: Does the target artery matter? *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):367-73.
120. Kret MR, Cheng D, Azarbal AF, et al. Utility of direct angiosome revascularization and runoff scores in predicting outcomes in patients undergoing revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014 Jan;59(1):121-8. doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.075. Epub 2013 Aug 22.
121. 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 Vase Med.* 2014;2014:672897.
122. Mustapha J, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, Saab FA, Miller LE. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with infrapopliteal arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Inten/entions.* 2016;9(5):e003468.
123. McDermott KM, Srinivas T, Abularrage CJ, editors. Multidisciplinary approach to decreasing major amputation, improving outcomes, and mitigating disparities in diabetic foot and vascular disease. *Seminars in Vascular Surgery*;2022: Elsevier.
124. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Dec 11;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbc.
125. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):136-44.
126. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et al. Importance of factors determining the low health-related quality of life in people presenting with a diabetic foot ulcer the Eurodiale study. *Diabet Med.* 2013;30(11):1382-7.
127. Ribu L, Hanestad BR, Mourn T, Birkeland K, Rustoen T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Qual Life Res.* 2007;16(2):179-89.
128. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
129. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2009;301(18):1909-19.
130. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90(6):625-8.
131. 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(20):2306-15.
132. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt CA, Bellmunt-Montoya S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023.
133. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *New Engl J Med.* 2020;382(21):1994-2004.
134. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt C-A, Bellmunt-Montoya S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023.
135. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation.* 2020 Dec 8;142(23):2219-2230. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050465. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33138628.
136. Group DBOAoAS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *The Lancet.* 2000;355(9201):346-51.
137. Arnott C, Huang Y, Neuen BL, Di Tanna GL, Cannon CP, Oh R, et al. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1753-66.
138. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.
139. Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, Perkovic V, Heerspink HJL, Neuen BL, Cannon CP, Mahaffey KW, Schutte AE, Neal B, Arnott C. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: Data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1072-1083. doi: 10.1111/dom.14671. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35166429.
140. Xie P, Li Y, Deng B, Du C, Rui S, Deng W, Wang M, Boey J, Armstrong DG, Ma Y, Deng W. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer. *Int Wound J.* 2022 May;19(4):910-918. doi: 10.1111/iwj.13691. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34520110; PMCID: PMC9013600.
141. Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P, Chandra V, Prent A, Lee J, Dua A. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg.* 2020 Jun;71(6):2152-2160. doi: 10.1016/j.jvs.2019.10.085. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31901360.
142. Shishehbor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF, Dua A, Martfnez-Trabal JL, Bunte MC, et al. Transcatheter arterialization of deep veins in chronic limb-threatening ischemia. *New Engl J Med.* 2023;388(13):1171-80.
143. Solly EL, Psaltis PJ, Bursill CA, Tan JTM. The role of miR-181c in mechanisms of diabetes-impaired angiogenesis: an emerging therapeutic target for diabetic vascular complications. *Front Pharmacol.* 2021;12:7.

РЕЗЮМЕ

Ускладнення стопи, пов'язані з цукровим діабетом, є основною причиною захворюваності та причиною більшості великих і малих ампутацій у всьому світі. Близько 50 % осіб із діабетом та виразкою стопи мають захворювання периферичних артерій (ЗПА), наявність ЗПА значно підвищує ризик несприятливих подій із боку нижніх кінцівок і серцево-судинної системи.

Міжнародна робоча група з діабетичної стопи (IWGDF), починаючи з 1999 р., публікує науково обґрунтовані рекомендації щодо лікування та профілактики ускладнень стопи, пов'язаних із діабетом. Ця настанова є оновленням настанови IWGDF 2019 р. щодо діагностики, прогнозу та лікування захворювань периферичних артерій в осіб із цукровим діабетом і виразкою стопи. Для цієї оновленої настанови IWGDF, Європейське товариство судинної хірургії та Товариство судинної хірургії вирішили співпрацювати, щоб розробити узгоджений набір рекомендацій для клініцистів усіх країн.

Ця настанова ґрунтується на трьох нових систематичних оглядах. Використовуючи Систему класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE), були сформульовані клінічно релевантні питання, також систематично переглядалася нова література. Після оцінки достовірності доказів були сформульовані рекомендації, які були оцінені щодо співвідношення користі та шкоди, цінності для пацієнта, здійсненності, прийнятності, справедливості, наявності необхідних ресурсів і, якщо доступно, витрат. Завдяки цьому було розроблено п'ять рекомендацій щодо діагностики ЗПА в осіб із діабетом, виразкою стопи або гангrenoю, або без них. Також розроблено п'ять рекомендацій щодо прогнозу, пов'язаного з оцінкою ймовірності загоєння та результатів ампутації в особи із діабетом і виразкою або гангrenoю стопи. Розроблено п'ятнадцять рекомендацій щодо лікування ЗПА, що охоплюють визначення пріоритетності пацієнтів для ревазуляризації, вибір процедури та післяопераційний догляд. Крім того, комісія з написання рекомендацій визначила ключові питання для дослідження, щодо яких бракує поточних доказів.

На думку авторів, дотримання цих рекомендацій допоможе медичним працівникам надавати кращу допомогу та зменшити тягар ускладнень, пов'язаних із цукровим діабетом.

ABSTRACT

Practical guidelines of the International Working Group on the Diabetic Foot, European Society for Vascular Surgery, Society for Vascular Surgery on the prevention and management of diabetes-related foot disease 2023

Diabetes-related foot complications have become a major cause of morbidity and are implicated in most major and minor amputations globally. Approximately 50% of people with diabetes and a foot ulcer have peripheral artery disease (PAD) and the presence of PAD significantly increases the risk of adverse limb and cardiovascular events.

The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) has published evidence-based guidelines on the management and prevention of diabetes-related foot complications since 1999. This guideline is an update of the 2019 IWGDF guideline on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. For this updated guideline the IWGDF, the European Society for Vascular Surgery and the Society for Vascular Surgery decided to collaborate to develop a consistent suite of recommendations relevant to clinicians in all countries.

This guideline is based on three new systematic reviews. Using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework clinically relevant questions were formulated, and the literature was systematically reviewed. After assessing the certainty of the evidence, recommendations were formulated which were weighed against the balance of benefits and harms, patient values, feasibility, acceptability, equity, resources required, and when available, costs.

Through this process five recommendations were developed for diagnosing PAD in a person with diabetes, with and without a foot ulcer or gangrene. Five recommendations were developed for prognosis relating to estimating likelihood of healing and amputation outcomes in a person with diabetes and a foot ulcer or gangrene. Fifteen recommendations were developed related to PAD treatment encompassing prioritisation of people for revascularisation, the choice of a procedure and post-surgical care. In addition, the Writing Committee has highlighted key research questions where current evidence is lacking.

The Writing Committee believes that following these recommendations will help healthcare professionals to provide better care and will reduce the burden of diabetes-related foot complications.