

А. А. ПАРШАКОВ¹, Н. А. ЗУБАРЕВА¹, И. А. МИЗЕВА²,
С. Ю. ПОДТАЕВ^{2, 3}

Состояние микроциркуляции и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции после медикаментозного лечения и хирургической коррекции кровотока у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия

614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт механики сплошных сред»

Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 1

³ Научно-производственное предприятие «Системы контроля», г. Пермь, Россия

614031, Россия, г. Пермь, ул. Докучаева, д. 31а

e-mail: parshakov-aleksey@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.19; принята к печати 14.02.20

Резюме

Введение. Атеросклероз сосудов нижних конечностей является одним из распространенных заболеваний, которое может протекать бессимптомно в течение длительного времени. Поздняя клиническая манифестация приводит к снижению качества жизни и нередко сопровождается ампутацией конечностей, особенно при невозможности реваскуляризации. Патологические механизмы развития хронической артериальной недостаточности (ХАН) связаны с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), окислительным стрессом и воспалением. **Цель** данной работы – изучить микроциркуляцию кожи и лабораторные маркеры ЭД у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей до и после консервативной терапии или хирургического лечения. **Материалы и методы.** Исследование включало в себя 17 здоровых (44–61 лет) и 38 пациентов (58–75 лет) с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, которые были разделены на 4 группы в соответствии со стадией ХАН. Протокол исследования включал в себя биохимические и инструментальные методы исследования для определения функционального статуса системы микрогемодиализации. **Результаты.** Значимые различия в величинах биохимических маркеров и результатов инструментального исследования ЭД были получены в группах с ХАН по сравнению с группой контроля. Обследование пациентов через 2 недели после лечения показало, что прямые эндоваскулярные и реконструктивные методы реваскуляризации нижних конечностей, одномоментное или этапное устранение патологического очага, комплексная консервативная терапия сопровождаются снижением значений лабораторных маркеров дисфункции эндотелия и воспаления и улучшением вазорегуляции микроциркуляторного русла в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах частот. Наиболее значительное снижение фактора Виллебранда (от величины 180 ± 56 % до лечения до 128 ± 36 % после), эндотелина ($0,37 \pm 0,15$ пмоль/л до лечения до уровня $0,20 \pm 0,08$ пмоль/л, гомоцистеина (15 ± 3 мкмоль/л до лечения до уровня 10 ± 2 мкмоль/л) наблюдается в группе с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, осложненным некрозом пальцев стоп. **Выводы.** Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что восстановление магистрального кровотока сопровождается улучшением функции системы микроциркуляции, которое может быть выявлено как по специфическим биомеханическим маркерам, так и инструментальными методами диагностики ЭД.

Ключевые слова: хроническая артериальная недостаточность, реваскуляризация, термометрия высокого разрешения, эндотелин, гомоцистеин, функция эндотелия

Для цитирования: Паршаков А. А., Зубарева Н. А., Мизева И. А., Подтаев С. Ю. Состояние микроциркуляции и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции после медикаментозного лечения и хирургической коррекции кровотока у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):35–46. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46.

A. A. PARSHAKOV¹, N. A. ZUBAREVA¹, I. A. MIZEVA²,
S. Yu. PODTAEV^{2, 3}

Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

26 Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614000

² Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of Russian Academy of Science, Perm, Russia

1 Academician Korolev str., Perm, Russia, 614013

³ Control Systems Ltd., Perm, Russia

31a Dokuchaeva str., Perm, Russia, 614031

e-mail: parshakov-aleksey@mail.ru

Received 03.12.19; accepted 14.02.20

Summary

Introduction. The peripheral (PAD) arteries of lower extremities are most commonly suffers from the peripheral arterial disease that can be asymptomatic for a long time. Late clinical manifestation leads to reduction the quality of life and is often accompanied by limbs amputation. These cases are frequent when revascularization is not possible. The development of chronic limb ischemia (CLI) is associated with endothelial dysfunction (ED), oxidative stress and inflammation. *The aim* of this work is to study skin microcirculation and laboratory markers of ED in patients with PADs before and after medical treatment or operations. *Materials and methods.* The study included 17 healthy people (44–61 years old) and 38 patients (58–75 years old) with PAD, which were divided into four groups in accordance with the stage of CLI. The research protocol included biochemical and instrumental research methods to determine the functional status of the microcirculation system. *Results.* Significant differences in the values of biochemical markers and the results of instrumental studies of ED were obtained in groups with PAD compared with the control group. The study was fully repeated two weeks after treatment. It reveals that direct endovascular and reconstructive methods for revascularization of the lower extremities, simultaneous or staged elimination of the pathological focus, complex conservative therapy are accompanied by a decrease in laboratory markers of ED and inflammation and an improvement in micro vessel regulation due to the neurogenic and endothelial mechanisms. The most significant differences were obtained in the group with atherosclerosis of low limb vessels, namely the von Willebrand factor (from 180 ± 56 % before the treatment to 128 ± 36 % after), endothelin (0.37 ± 0.15 pmol/l before the treatment to 0.20 ± 0.08 pmol/l) after, homocysteine (from 15 ± 3 mmol/l to 10 ± 2 mmol/l). *Conclusions.* It was found that the recovery of the main blood flow is accompanied by an improvement in the function of the microcirculation system, which can be detected both by specific biomechanical markers and instrumental methods for diagnosing ED.

Keywords: peripheral arterial disease, revascularization, high resolution thermometry, endothelin, homocysteine, endothelium function

For citation: Parshakov A. A., Zubareva N. A., Mizeva I. A., Podtaev S. Yu. Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(1):35–46. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46.

Введение

Поражение сосудов нижних конечностей является одной из распространенных форм атеросклероза [1]. Социальная значимость проблемы определяется не только распространенностью данной патологии, но и значительным числом среди этих пациентов людей трудоспособного возраста и их инвалидизацией [2]. Ежегодно это заболевание становится причиной ампутации конечностей у 35 000 пациентов [3].

Хотя основной целью лечения ХАН является коррекция кровотока в крупных артериях, попытка восстановить функцию системы микроциркуляции фармакологически усиливает результат хирургического вмешательства и в некоторых случаях является вариантом выбора для пациентов, у которых операция невозможна или не приносит ожидаемого результата [4].

Нарушение магистрального кровотока, связанное с облитерирующим атеросклерозом, приводит не только к гипоксии нижних конечностей, но и запускает патологическую цепь событий, связанных с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), оксидативным стрессом, воспалением и нарушением метаболизма в тканях, приводящих к прогрессированию поражения периферических сосудов, развитию стойкого болевого синдрома и трофических изменений [5].

Эндотелий играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза [6], его повреждение является ключевым фактором развития атеросклероза, возникает в доклинических стадиях и углубляется при прогрессировании заболевания [7]. Существуют данные, что у пациентов с терминальной стадией заболевания периферических сосудов была значительно нарушена

эндотелийзависимая вазодилатация [8], но существует проблема стандартизации определения степени ЭД у пациентов с атеросклерозом сосудов конечностей.

Степень ЭД может быть охарактеризована при помощи биохимических тестов или инструментальными методами. Лабораторными маркерами ЭД являются ряд субстанций, выделяемых эндотелием, таких как тканевый активатор плазминогена (t-PA) (гемостатическая функция эндотелия) и его ингибитор тромбомодулин (TM), гомоцистеин, фактор Виллебранда (vVW), эндотеллин и др. [9–12].

Предположение о том, что повышенный уровень гомоцистеина может быть независимым фактором риска развития атеросклероза и его прогрессирования на сегодняшний день подтверждено несколькими исследованиями [11, 13]. Включение этого маркера в шкалу биохимических исследований может повысить качество определения степени риска у больных с ХАН. На сегодняшний день существуют разнообразные методики для определения ЭД инструментальными методами. «Золотым стандартом» признана проба с реактивной гиперемией [14], основанная на ультразвуковом определении способности артерий к расширению путем определения диаметра плечевой артерии после снятия 5-минутной окклюзии манжетой для измерения артериального давления. Точность данного измерения значительно зависит от позиционирования датчика и требует опыта и квалификации врача, проводящего исследование [15].

По этой причине актуальным является поиск более чувствительных методов для выявления ЭД. Среди этих методов наиболее информативными оказались неинвазивные оптические методики, такие как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и фотоплетизмография [16] при проведении различных функциональных проб. В настоящее время в научных исследованиях широко применяется спектральный анализ ЛДФ-сигналов для выявления функциональных свойств системы микроциркуляции [17].

В спектре колебаний кровотока в сосудах микроциркуляторного русла выделяют 5 частотных диапазонов, связанных с регуляцией тонуса микрососудов. Колебания с частотой 0,45–1,6 Гц связаны с распространением пульсовых волн от сердца до периферии, а с частотой 0,2–0,45 Гц – с дыхательной активностью. Выделяют миогенный (0,05–0,15 Гц) и нейрогенный (0,02–0,05 Гц) частотные диапазоны. Медленные волны с частотами 0,095–0,02 Гц связывают с регуляцией тонуса сосудов вследствие активности эндотелия [17–19].

Ранее было показано, что пульсации кожной температуры позволяют отследить колебания кровотока в микрососудах [20, 21], что делает возможным использовать подходы, разработанные для ЛДФ-сигналов, на метод термометрии высокого разрешения (ТВР). Частотный анализ таких сигналов позволяет выявить колебания, которые связаны с различными физиологическими механизмами, вовлеченными в регуляцию тонуса микрососудов [22–24].

Тесты для определения функционального состояния системы микроциркуляции должны быть неинвазивными, информативными и легко воспроизводи-

мыми. Ранее мы продемонстрировали эффективность теста с локальным нагревом. На ранней стадии локальный нагрев вызывает быструю вазодилатацию, вызванную аксон-рефлексом [25]. При дальнейшем увеличении локальной температуры до 42 °С вазодилатация поддерживается за счет выделения эндотелием оксида азота (NO) [26].

Локализация нагревателя и датчика, мощность нагревателя и максимальная температура нагрева влияют на вазодилатацию, вызванную этим физиологическим тестом. Метод термометрии высокого разрешения был успешно использован для выявления ЭД у пациентов с ХАН. Этот метод основан на вейвлет-анализе колебаний кожной температуры, меняющейся во время локального теплового теста [27].

В основе метода ТВР лежит связь температуры и кожного кровотока и, как следствие, возможность изучения отклика температуры на внешние физиологические тесты. Уровень вазодилатации связан с активностью оксида азота, выделяемого эндотелием [28, 29], и коррелирует с уровнем лабораторных маркеров у пациентов с ХАН [29].

Ранее нами был разработан метод тепловой пробы, способы измерений и алгоритмы обработки данных. В группе контроля было отмечено значительное увеличение амплитуд осцилляций в интересующем диапазоне частот после прекращения нагрева. Кожная температура и ее пульсации быстро восстанавливались до исходного уровня. Пациенты с ХАН демонстрировали сниженную вазодилатацию [29] и длительное восстановление.

В данной работе мы изучаем изменение функциональных свойств системы микроциркуляции больных после консервативного и хирургического лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей. В лечении ХАН наиболее эффективным методом является хирургическое вмешательство, которое позволяет достичь эффекта восстановления кровотока, однако не может остановить течение заболевания [30]. В настоящее время число реконструктивных операций значительно уменьшилось, и более распространенными становятся эндоваскулярные процедуры [31]. Несмотря на то, что доказан эффект восстановления кровотока (реперфузии) на снижения хронической ишемии нижних конечностей, вопрос о восстановлении сосудистого эндотелия остается открытым.

Пациентам, которые участвовали в нашем исследовании, были выполнены бедренно-подколенное и бедренно-берцовое шунтирование, баллонная дилатация артерий нижних конечностей и эндоваскулярная ангиопластика, что позволило восстановить кровоток во всех случаях. Эффективность этих методов лечения оценивалась на основании клинических данных с использованием стандартных инструментальных методов диагностики. Кроме того, применение метода вейвлет-анализа кожной температуры (ВАКТ) позволило оценить восстановление механизмов регуляции кровотока, в частности, функции эндотелия.

Цель данной работы – изучить восстановление механизмов регуляции кровотока кожи с помощью методики ВАКТ и динамику лабораторных маркеров ЭД у больных с атеросклерозом сосудов нижних

Антропометрические показатели обследованных

Table 1

Anthropometric data of the examined subjects

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Группа V
Всего (М/Ж)	17 (8/9)	12 (11/1)	8 (6/2)	9 (7/2)	9 (7/2)
Возраст, лет	55±8	64±7	75±7	69±6	71±5
Длительность заболевания, лет	–	14±7	15±5	18 ±4	19 ±4
ИМТ, кг/м ²	23±2	22±2	22±1	20±1* _{p_{I-IV}}	20±1* _{p_{I-V}}

Примечание: здесь и далее символом *_{p_{ab}} (где ab – номера групп) отмечены группы с выявленными значимыми отличиями, $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни; ИМТ – индекс массы тела.

конечностей до и после консервативной терапии или хирургического лечения.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 17 практически здоровых лиц (8 мужчин и 9 женщин) в возрасте 44–61 лет и 38 больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей, в возрасте от 52 до 86 лет, находившихся на лечении в Городской клинической больнице № 4 г. Перми (группа I). Среди пациентов с атеросклерозом были выделены 4 группы (табл. 1).

Группу II составили 12 пациентов в возрасте 52–81 года с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и ХАН II Б степени. При объективном обследовании состояние больных было удовлетворительным. Пульсация артерий нижних конечностей у всех пациентов определялась на поверхностной бедренной артерии (ПБА), снижена на подколенной артерии (ПКА), дистальнее – сомнительна или отсутствовала вследствие критических стенозов и окклюзии в различных сегментах. Болевая, температурная, тактильная чувствительность были сохранены до периферии стоп. У всех больных выявлено снижение оволосения нижних конечностей и ломкость ногтей.

В группу III вошли 8 пациентов в возрасте 63–86 лет с клиническими проявлениями ХАН III ст. Все больные были госпитализированы по экстренным показаниям, их беспокоили боли в покое и парестезии, усиливающиеся при физической нагрузке и по ночам. Пульсация артерий нижних конечностей на общей бедренной артерии (ОБА) определялась у всех пациентов, на ПБА – только у 3, дистальнее – отсутствовала. Болевая, температурная, тактильная и вибрационная чувствительность были сохранены до периферии. У всех больных обнаружены гипотрофия мышц голени, их болезненность при сдавлении руками или манжетой, снижение оволосения, ломкость и слоистость ногтей.

Группа IV представлена 9 больными в возрасте 63–80 лет с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, осложненным некрозом пальцев стоп (ХАН IV ст. – НП). Больных беспокоили боли в стопе и по ходу икроножных мышц в покое, резко усиливающиеся при минимальной физической нагрузке. На момент госпитализации состояние больных расценено как средней тяжести. Четверо больных ранее перенесли ампутации нижних конечностей на различных уровнях. Пульсация артерий нижних конечностей опре-

делялась только на ОБА. Во всех случаях отмечены бледность кожных покровов ног, гипотрофия мышц голени, похолодание стоп, деформация ногтей, гиперемия и отек вокруг патологического очага. Болевая, температурная и тактильная чувствительность были снижены на стопе и отсутствовали в зоне некроза.

В группу V вошли 9 пациентов в возрасте 62–75 лет с атеросклерозом, осложненным гангреной стоп (ХАН IV ст. – ГС). Длительность заболевания была сопоставима с таковой у пациентов IV группы. 3 больным ранее выполнена ампутация на уровне бедра, 3 – ампутация стопы. Пульсация артерий нижних конечностей определялась на ОБА, отсутствовала на ПБА, ПКА и берцовых артериях на стороне поражения. Некроз мягких тканей пальцев распространялся на тыл и подошвенную поверхность стопы у всех пациентов.

Критериями исключения являлись инфаркт миокарда, тяжелые нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (по NYHA), ранняя стадия реабилитации после острого нарушения мозгового кровообращения, а также трофические язвы и некроз нижних конечностей другой этиологии.

Консервативная терапия проводилась согласно современным стандартам оказания специализированной медицинской помощи. Пациентам проводилась инфузионная терапия с применением кристаллоидных и коллоидных растворов, анти- и дезагрегантов, спазмолитиков, ангиопротекторов. Оперативное лечение включало в себя прямые методы реваскуляризации – аутовенозное шунтирование, протезирование, баллонную дилатацию артерий нижних конечностей, хирургическую и эндоваскулярную ангиопластику.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4» № 11-1 от 27 мая 2014 г. Все субъекты дали письменное информированное согласие на проведение исследования.

Исследования включали в себя общий и биохимический анализ крови. Систему гемостаза анализировали по стандартным тестам коагулограммы. На основе иммуноферментного анализа оценивали активность фактора Виллебранда, уровень эндотелина и гомоцистеина плазмы крови определяли по данным иммуноферментного анализа. Инструментальный анализ состояния сосудов включал в себя оценку про-

Таблица 2

Проходимость артерий пораженной конечности у больных атеросклерозом

Table 2

Patency rates of the affected limb arteries in patients with atherosclerosis

Артерия	Величина максимального стеноза, %			
	ХАН IIБ (группа II)	ХАН III (группа III)	ХАН IV – НП (группа IV)	ХАН IV – ГС (группа V)
Общая бедренная	26±12	31±13	34±11	36±16
Глубокая бедренная	36±10	48±14	46±12	50±14
Поверхностная бедренная	69±9	69±10	93± 6* _{p₁₃}	94± 5* _{p₁₄}
Подколенная	40±14	56±14	66±16	67±16
Передняя большеберцовая	37± 12	75±11* _{p_{II-III}}	65± 12* _{p_{II-IV}}	87±10* _{p_{II-V}}
Задняя большеберцовая	47±14	63±18	79±13, _{p_{II-IV}}	79±9* _{p_{II-V}}
Малоберцовая	36±13	57±17* _{p_{II-III}}	49±15* _{p_{II-IV}}	83±9* _{p_{II-V}} * _{p_{III-V}} * _{p_{IV-V}}

ходимости магистральных сосудов нижних конечностей на основании результатов рентгеноконтрастной аортоартериографии, которую выполняли по стандартной методике с модифицированным доступом по Сельдингеру на ангиографическом комплексе «Innova 3100» (*Common Electrix*, США). Ультразвуковая доплерография проводилась на аппарате экспертного класса «Vivid 7 Dimension» (*General Electric Company*, США) с оценкой данных о типе кровотока, состоянии сосудистой стенки, наличии атеросклеротических бляшек, величины регионального артериального давления и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Инструментальные методы исследования. Функциональная оценка системы микроциркуляции крови проводилась по оригинальной методике, основанной на локальном тепловом тесте и оценке пульсаций температур «Микротест» (ФМ «Диагностика», Россия). Конструкция датчика прибора позволяет изолировать датчик от внешних тепловых потоков и регистрировать температуру с точностью до 0,001 °C в диапазоне температур от 20 до 40 °C. Датчик крепился на тыльной стороне большого пальца ноги при помощи лейкопластыря. При креплении датчика мы старались избегать сдавливания тканей. Протокол измерения ответа системы кожной микроциркуляции на локальный нагрев состоит из трех фаз. Во время первых 3–5 мин кожа вблизи датчика температуры разогревается до 42 °C. Прибор в автоматическом режиме подбирает необходимую мощность, подаваемую на нагреватель для поддержания температуры на выбранном уровне у конкретного испытуемого. После того, как мощность выбрана, разогрев длится 10 мин, и в последующие 10 мин нагреватель отключается. Все это время непрерывно с частотой опроса 1 Гц происходит регистрация кожной температуры $T(t)$. После эксперимента при помощи вейвлет-фильтрации из полученной записи температуры выделяются пульсации трех частотных диапазонов T_E 0,01–0,02, T_N 0,02–0,05 ... T_N Гц. Амплитуда пульсаций определяется как стандартное отклонение в выбранном диапазоне частот i за интервал времени k . В качестве количественной меры вариации пульсации

температуры в выбранном диапазоне частот выбрано относительное отклонение, которое можно трактовать как коэффициент усиления. Метод анализа пульсаций температурных пульсаций был реализован в ряде работ и получил название «Вейвлет-анализ кожной температуры» (ВАКТ) [32].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного комплекса «Statistica 12» (*StatSoft*, США). В качестве характерных величин в таблицах нами показано среднее ±среднеквадратичное отклонение. Оценка статистической значимости выявленных различий в различных группах проведена при помощи теста непараметрического теста Манна – Уитни. Статистическая значимость в парных выборках оценена при помощи критерия Вилкоксона. Значение уровня $p < 0,05$ принималось как статистически значимое.

Протокол исследования. Все обследованные, включая контрольную группу практически здоровых лиц, не принимали лекарственных препаратов, влияющих на тонус сосудов. Пациент находился лежа на спине, все измерения проводились при температуре в помещении $22,5 \pm 0,5$ °C. Все измерения проводили при поступлении пациента в клинику до начала лечения и через 2 недели после курса консервативной терапии или операции.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным ангиографии, атеросклероз сосудов нижних конечностей вызывал окклюзионно-стенотическое поражение во всех сосудистых сегментах (табл. 2). Его прогрессирование сопровождалось снижением лодыжечно-плечевого индекса ($0,92 \pm 0,01$; $0,86 \pm 0,01$; $0,76 \pm 0,01$ и $0,64 \pm 0,01$ соответственно; $p < 0,05$), повышением индекса атерогенности ($3,5 \pm 1,2$; $3,3 \pm 1,0$ и $3,5 \pm 1,0$ соответственно) по отношению к здоровым лицам ($2,48 \pm 0,31$; $p < 0,05$), протекало на фоне гиперкоагуляции за счет активации внутреннего звена свертывания крови – снижении АПТВ ($28,0 \pm 3,8$ с; 29 ± 5 с; 29 ± 4 с и 28 ± 4 с соответственно) по отношению к здоровым лицам ($43,2 \pm 0,3$ с; $p < 0,05$) и приводило к усугублению ишемии конечности с развитием некроза и гангрены.

Таблица 3

Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции до и после лечения

Table 3

Biochemical markers of the endothelial dysfunction before and after the treatment

	Контроль – группа I (n=17)	Группа II (n=12)	Группа III (n=8)	Группа IV (n=9)	Группа V (n=9)
Эндотелин, пкмоль/л, до лечения	0,11±0,04	0,24±0,09* _{p_{I-II}}	0,28±0,13* _{p_{I-III}}	0,37±0,15* _{p_{I-IV}} * _{p_{I-IV}}	0,61±0,12* _{p_{I-V}} * _{p_{II-V}} * _{p_{III-V}} * _{p_{IV-V}}
Эндотелин, пкмоль/л, после лечения		0,16±0,04	0,18±0,11	0,20±0,08	0,37±0,18
Гомоцистеин, мкмоль/л, до лечения	7±1	14±3* _{p_{I-II}}	11±3	15±3, * _{p_{I-IV}} * _{p_{III-IV}}	17±2* _{p_{I-V}} * _{p_{II-V}} * _{p_{III-V}} * _{p_{IV-V}}
Гомоцистеин, мкмоль/л, после лечения		11±3	11,2±2,3	10,7±2,3	16,1±1,91
Фактор Виллебранда до лечения, %	96±12	180±45* _{p_{I-II}}	166±14* _{p_{I-III}}	180±56* _{p_{I-IV}}	209±12* _{p_{I-V}} * _{p_{II-V}} * _{p_{III-V}} * _{p_{IV-V}}
Фактор Виллебранда после лечения		160±40	140±14	128±34	188±38

Результаты измерений амплитуд пульсаций температуры в выделенных частотных диапазонах и соответствующий коэффициент усиления во всех группах до проведения лечения приведен в табл. 4. У больных уровень амплитуд колебаний кожной температуры стоп возрастал во время локальной тепловой пробы и был ниже значений у здоровых лиц. Среди пациентов с атеросклерозом показатели амплитуд колебаний кожной температуры стоп во время локальной тепловой пробы в нейрогенном диапазоне достигли наивысших значений у больных II группы. В эндотелиальном диапазоне частот уровень амплитуд колебаний кожной температуры стоп во время локальной тепловой пробы был сопоставим у пациентов II и III групп и оказался достоверно выше, чем у больных с некробиотическим поражением нижних конечностей.

В нейрогенном диапазоне частот индексы вазодилатации неуклонно снижались по мере прогрессирования ХАН, достоверно не отличались у больных II и III группы и оказались минимальными у пациентов с гангреной стоп. Аналогичные изменения претерпевала эндотелиальная система контроля тонуса сосудов, при этом индексы вазодилатации у пациентов с некрозом и гангреной стоп были наименьшими (табл. 4). Проградиентное снижение индексов вазодилатации в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот имело положительную корреляционную связь со степенью стеноза магистральных сосудов нижних конечностей и прогрессированием ХАН.

Нарушения магистрального кровотока нижних конечностей и гемостаза были тесно связаны с расстройством микроциркуляторного кровотока. Повреждение эндотелия атеросклеротическими бляшками сопровождалось выбросом эндотелина и фактора Виллебранда внутренней выстилкой сосудистой стенки. Уровень эндотелина в плазме крови достигал максимальных значений у пациентов с некрозом и гангреной стоп (табл. 3; рис. 1), положи-

тельно коррелировал с величиной стеноза бедренных артерий ($R_s=0,94$; $p=0,048$) и мочевиной крови ($R_s=0,69$; $p=0,039$), имел отрицательную обратную связь с индексом вазодилатации в эндотелиальном диапазоне частот ($R_s=-0,83$; $p=0,004$). Концентрация фактора Виллебранда в плазме крови возрастала по мере прогрессирования трофических нарушений, была наибольшей у больных с гангреной нижних конечностей и отрицательно коррелировала с индексом вазодилатации в эндотелиальном диапазоне частот ($R_s=-0,66$; $p=0,04$). Повышение концентрации этих вазоактивных пептидов в плазме крови приводило к развитию стойкого функционального спазма микроциркуляторного русла, агрегации тромбоцитов с формированием «сладжа» в просвете микрососудов.

Возникновение артериосклероза и его усугубление по мере прогрессирования патологии способствовало стойкой вазоконстрикции, не изменяющейся под воздействием собственных биологических вазодилаторов, и подтверждалось высоким уровнем гомоцистеина на стадии необратимых микро- и макроструктурных изменений. Концентрация гомоцистеина в плазме крови возрастала по мере прогрессирования заболевания, находилась в тесной взаимосвязи с величиной стеноза берцовых артерий ($R_s=0,84$; $p=0,008$), положительно коррелировала с уровнем тромбоцитов ($R_s=0,88$; $p=0,008$), имела отрицательную обратную связь с уровнем амплитуд колебаний кожной температуры во время локальной тепловой пробы в нейрогенном ($R_s=-0,52$; $p=0,04$) и эндотелиальном ($R_s=-0,62$; $p=0,04$) диапазонах частот.

Через 2 недели комплексного лечения амплитуда колебаний кожной температуры во время локальной тепловой пробы в нейрогенном диапазоне частот была сопоставима у больных II и III групп и оказалась наименьшей у пациентов с некрозом пальцев стоп (табл. 5). В эндотелиальном диапазоне частот уровень амплитуд колебаний кожной температуры стоп

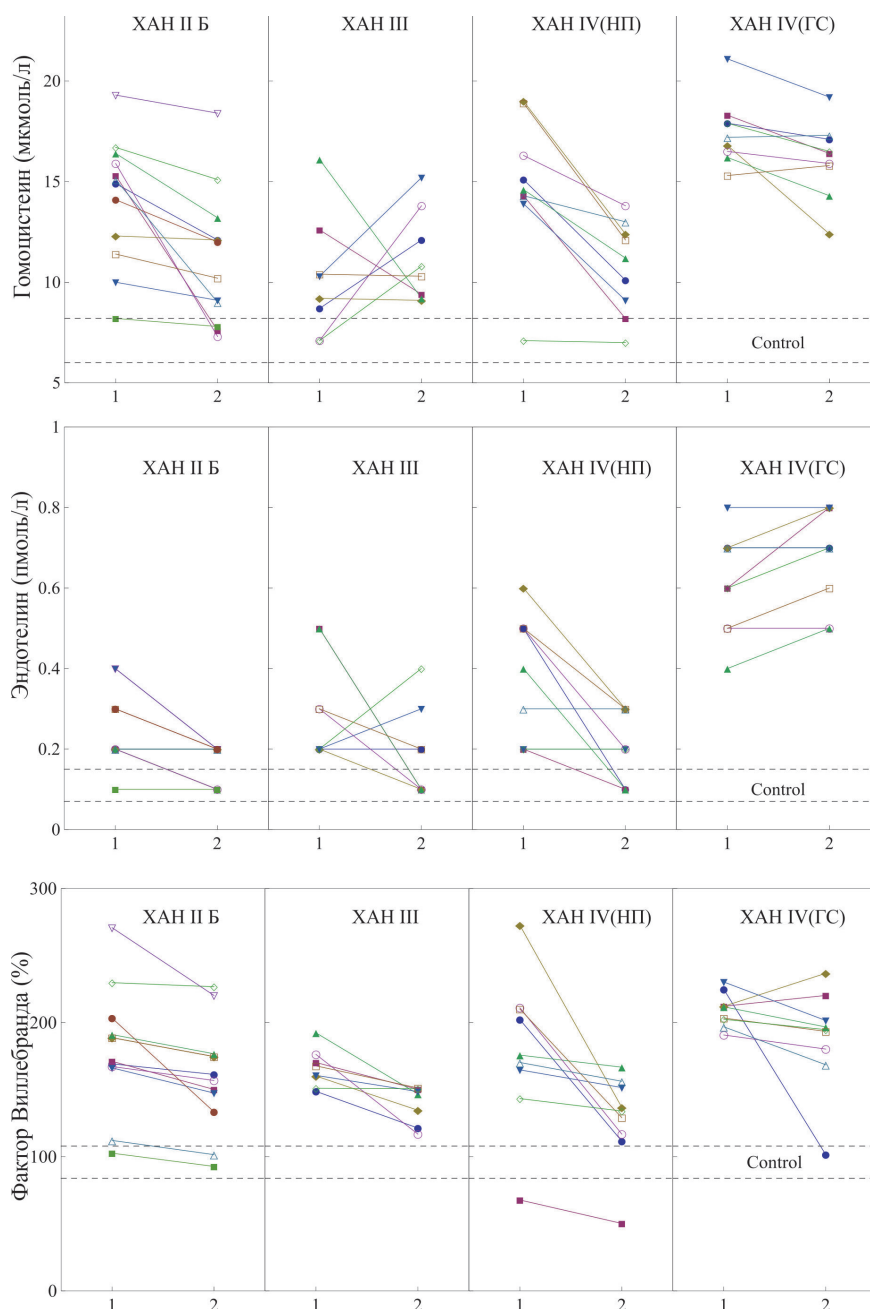


Рис. 1. Изменение биохимических маркеров ЭД после лечения (2) по сравнению с исходным уровнем (1). Горизонтальными прямыми линиями обозначены значения, характерные для здоровых

Fig. 1. Variation of the biochemical markers of the endothelial dysfunction before (1) and after (2) the treatment. The horizontal dashed lines indicate values of biomedical markers typical for the controls

во время локальной тепловой пробы достоверно не отличался у пациентов II и IV групп и оказался ниже, чем у больных, получавших только консервативное лечение. На рис. 2 показана динамика восстановления индексов вазодилатации для каждого пациента. Отметим, что в группах ХАН II Б и ХАН IV (НП) отмечается устойчивое восстановление индексов вазодилатации практически у всех пациентов.

Реконструктивная операция на магистральных сосудах нижних конечностей приводила к улучшению кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла за счет улучшения макрогемодинамики и функции эндотелия. Это подтверждалось статистически значимым возрастанием индексов вазодилатации в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот, а также снижением уровня эндотелина и фактора Виллебранда (табл. 3;

рис. 1). Восстановление перфузии на периферии нижних конечностей ускоряло формирование линии демаркации и облегчало устранение патологического очага в пределах здоровых тканей с максимальным сохранением опорной функции стопы. Консервативная реологическая терапия у пациентов III группы корригировала эндотелийзависимую вазодилатацию микрососудов, что нашло подтверждение в возрастании индекса вазодилатации в эндотелиальном диапазоне частот и снижении уровня фактора Виллебранда.

В данной работе мы сделали акцент на оценке влияния ХАН на биохимические характеристики ЭД и состояние микроциркуляции до и после консервативного и хирургического лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей. Наше исследование включало в себя контрольную группу практически здоровых лиц и пациентов

Таблица 4

Динамика амплитуд пульсаций кожной температуры ($^{\circ}\text{C}$, $\cdot 10^3$) стопы во время тепловых тестов и коэффициентов усиления до лечения

Table 4

Dynamics of the foot skin temperature oscillations ($^{\circ}\text{C}$, $\cdot 10^3$) during the heating and amplification coefficients before the treatment

Группа	М		Н		Е	
	нагрев	покой	нагрев	покой	нагрев	покой
Контроль – группа I	$3,4 \pm 1,0$	$0,9 \pm 0,2$	$8,2 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,4$	21 ± 1	$6,6 \pm 0,5$
ХАН IIB – группа II	$1,0 \pm 0,3^* P_{I-II}$	$0,58 \pm 0,17$	$4,1 \pm 1,4^* P_{I-II}$	$2,1 \pm 0,7$	$7,1 \pm 1,6^* P_{I-II}$	$3,9 \pm 0,7^* P_{I-II}$
ХАН III – группа III	$0,6 \pm 0,1^* P_{I-III}$	$0,41 \pm 0,08$	$2,98 \pm 0,49^* P_{I-III}$	$0,9 \pm 0,3$	$7,6 \pm 1,5^* P_{I-III}$	$5,1 \pm 0,9$
ХАН IV (НП) – группа IV	$1,5 \pm 0,9^* P_{I-IV}$	$0,96 \pm 0,06$	$2,3 \pm 0,7^* P_{I-IV}$	$1,4 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,7^* P_{I-IV}$	$3,7 \pm 0,7^* P_{I-IV}$
ХАН IV (ТС) – группа V	$1,1 \pm 0,7^* P_{I-V}$	$0,74 \pm 0,04$	$1,96 \pm 0,8^* P_{I-V}$	$1,5 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,6^* P_{I-V}$	$4,7 \pm 0,4^* P_{I-V}$

Таблица 5

Амплитуды пульсаций кожной температуры ($^{\circ}\text{C}$, $\cdot 10^3$) и коэффициенты усиления в трех частотных диапазонах (миогенный, нейрогенный, эндотелиальный) после лечения

Table 5

Amplitude of skin temperature oscillations ($^{\circ}\text{C}$, $\cdot 10^3$) and amplification coefficients in three frequency bands (myogenic, neurogenic and endothelial) after the treatment

Группа	М		Н		Е	
	нагрев	покой	нагрев	покой	нагрев	покой
Контроль – группа I	$3,4 \pm 0,9$	$0,9 \pm 0,2$	$8,2 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,4$	21 ± 1	$6,6 \pm 0,5$
ХАН IIB – группа II	$1,4 \pm 0,4^* P_{I-II}$	$0,6 \pm 0,2$	$4,7 \pm 1,1^* P_{I-II}$	$2,0 \pm 0,4$	$8,6 \pm 1,7^* P_{I-II}$	$3,5 \pm 0,7^* P_{I-II}$
ХАН III – группа III	$1,5 \pm 0,4^* P_{I-III}$	$0,9 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,8^* P_{I-III}$	$2,6 \pm 0,5$	$15 \pm 3^* P_{I-III}$	$9,1 \pm 2,1^* P_{I-III}$
ХАН IV (НП) – группа IV	$0,7 \pm 0,1^* P_{I-IV}$	$0,4 \pm 0,1^* P_{I-IV}$	$2,5 \pm 0,7^* P_{I-IV}$	$1,1 \pm 0,3^* P_{I-IV}$	$8,5 \pm 1,5^* P_{I-IV}$	$4,2 \pm 0,8^* P_{I-IV}$
ХАН IV (ТС) – группа V	$1,1 \pm 0,7^* P_{I-V}$	$0,74 \pm 0,04$	$1,96 \pm 0,8^* P_{I-V}$	$1,5 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,6^* P_{I-V}$	$4,7 \pm 0,4^* P_{I-V}$

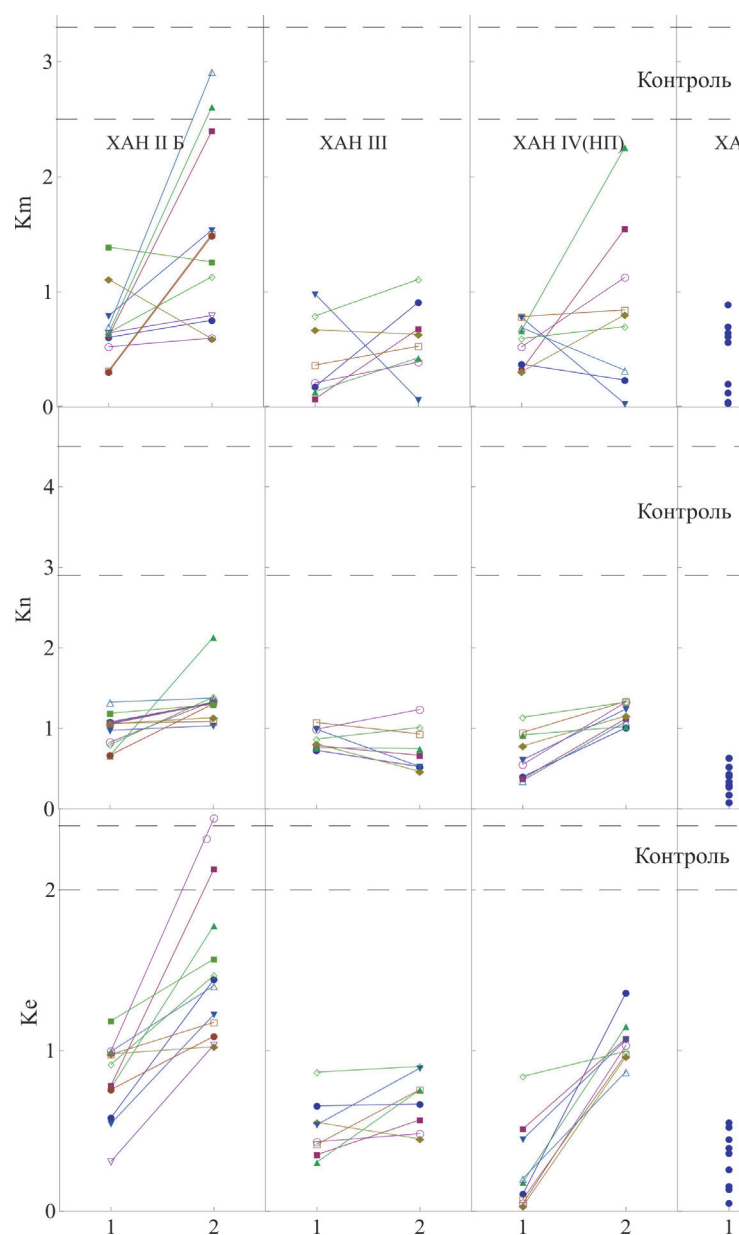


Рис. 2. Динамика восстановления индексов вазодилатации в трех частотных диапазонах (миогенный K_m , нейрогенный K_n , эндотелиальный K_e): 1 – индексы при поступлении пациента; 2 – после проведенной терапии. Горизонтальными штриховыми линиями выделены значения индексов вазодилатации в группе контроля

Fig. 2. Variation of the vasodilatation indexes in three frequency bands (myogenic K_m , neurogenic K_n , endothelial K_e): 1 – indexes before; 2 – after the treatment. The horizontal dashed lines indicate typical values for control subjects

с атеросклерозом, которые были разделена на четыре группы в соответствии с клинической стадией ХАН.

Помимо рутинных методов диагностики, в нашем исследовании мы определяли биохимические маркеры ЭД и использовали оригинальную методику инструментальной оценки микрососудистой функции, основанную на отслеживании изменений в колебаниях кожной температуры, вызванных локальным нагревом [29, 32].

Был разработан протокол исследования состоящий, из трех последовательных этапов: начальный нагрев, поддержание тепла при постоянной мощности нагревателя, восстановление. Длительность предложенного протокола составляет 25 мин, что значительно меньше, чем традиционный тест с локальным нагревом [33]. Сокращение длительности

исследования имеет важное значение, однако дальнейшее уменьшение времени невозможно в силу того, что для корректного спектрального анализа требуется хотя бы 7–8 периодов колебаний [34], в нашем случае самые медленные колебания (период порядка 90–100 с) связаны с активностью эндотелия.

Наши предыдущие исследования показали, что в группе контроля локальное повышение температуры до 42 °C вызывает более чем трехкратное увеличение амплитуд кожной температуры в миогенном, нейрогенном и эндотелиальном частотных диапазонах [35], тогда как у пациентов с ХАН реакция на локальный нагрев выражена в значительно меньшей степени, что говорит о сниженной вазомоторности. Уровень вазодилатации, описываемый соответствующими индексами, коррелирует со степенью стеноза артерий

нижних конечностей и прогрессированием хронической ишемии.

Возникновение артериосклероза и прогрессирование патологических изменений способствовали устойчивой вазоконстрикции, не изменяющейся под действием собственных биологических вазодилататоров, что подтверждается высоким уровнем гомоцистеина на стадии необратимых микро- и макроструктурных изменений [36]. Увеличение концентрации вазоактивных пептидов в плазме крови приводит к развитию резистентного функционального спазма микроциркуляторного русла и агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в просвете микрососудов. Повреждения эндотелия, вызванные атеросклеротическими бляшками, сопровождались увеличением концентрации эндотелина и фактора Виллебранда при прогрессировании ХАН.

Консервативная реологическая терапия и хирургическое лечение способны восстановить эндотелийзависимую вазомоторную функцию в микрососудах [37], что было подтверждено увеличением эндотелийзависимого индекса вазодилатации и снижением уровня фактора Виллебранда в нашем исследовании.

Устранение патологического очага (некрэктомия, ампутация) у пациентов с ХАН IV-ГС (группа V) при комплексном лечении способствовало купированию эндогенной интоксикации, корректировало ЭД, что проявлялось в снижении уровней эндотелина и гомоцистеина. Комплексная консервативная терапия у пациентов III группы без воспринимающего сосудистого русла, которым не проводились сосудистые реконструктивные операции, привела к субъективному улучшению общего состояния пациентов на фоне снижения фактора Виллебранда (табл. 3).

Наши исследования показали, что реконструктивные операции могут восстановить кровообращение на уровне микроциркуляторного русла за счет улучшения макрогемодинамики и функции эндотелия. Это было подтверждено статистически значимым увеличением индексов вазодилатации K_N и K_E , а также снижением уровня эндотелина и фактора Виллебранда через 2 недели после вмешательства. Восстановление перфузии на периферии нижних конечностей ускорило формирование демаркационной линии и облегчило проведение некрэктомии в пределах здоровых тканей с максимальным сохранением опорной функции стопы. Чрескожные вмешательства (баллонная дилатация или имплантация стента) вызывали увеличение уровня фактора Виллебранда крови в 1-ю неделю после вмешательства, что приводило к ЭД и гиперкоагуляции у пациентов с диабетом II типа с атеросклерозом [38, 39].

В то же время и хирургическая, и эндоваскулярная реваскуляризация сопровождается травматизацией стенки артерий. Концентрация фактора Виллебранда в плазме пациентов после реваскуляризации остается значительно выше по сравнению с таковой у здоровых лиц [39]. Это указывает на то, что повреждение эндотелиальных клеток артерий наблюдается в результате атеросклеротических процессов и после методов прямой реваскуляции. ЭД приводит к выделению гемостатиче-

ских факторов, которые способствуют развитию рестеноза и не выявляются у одноименной группы больных до его возникновения. Статистически значимое снижение уровня фактора Виллебранда наблюдается только через 6 месяцев после реваскуляризации [41].

В настоящее время данных о восстановлении микроциркуляции после лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей недостаточно. В частности, практически нет работ по изучению регуляции тонуса микрососудов. Техника ВАКТ является многообещающим инструментом для оценки механизмов регуляции тонуса сосудов и их зависимости от тяжести ХАН и проводимого лечения.

Выводы

Одновременная эндоваскулярная коррекция кровотока с устранением очага деструкции пораженной конечности или этапное реконструктивное вмешательство на сосудах нижних конечностей с последующей некрэктомией и реологической терапией у больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей сопровождается купированием эндогенной интоксикации, восстановлением магистрального кровотока, устранением нарушений системы гемостаза и улучшением вазорегуляции микроциркуляторного русла в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах частот даже в раннем послеоперационном периоде.

Однако реконструктивные и эндоваскулярные вмешательства могут привести к рестенозу артерий, сроки развития которого еще не установлены. Показанием к обследованию больных после операции является, как правило, появление или прогрессирование клинических симптомов заболевания.

Наши результаты показывают, что ВАКТ является перспективным методом для мониторинга функции микроциркуляции и может служить потенциальным дополнительным инструментом для оценки результатов лечения атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Благодарности / Acknowledgments

Работа была поддержана РФФИ в рамках проекта 17-44-590755. / The study was supported by RFBR (Project 17-44-590755).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Goodall R, Saliccioli JD, Davies AH, Marshall D, Shalhoub J. Trends in peripheral arterial disease incidence and mortality in EU15+ countries 1990-2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;Feb 3:2047487319899626. Doi: 10.1177/2047487319899626.
2. Pérez-Cremades D, Cheng HS, Feinberg MW. Noncoding RNAs in Critical Limb Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;Jan 2: Mar;40(3):523-533. Epub 2020 Jan 2. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312860.
3. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – диагностика и тактика лечения / В. Н. Оболенский, Д. В. Яншин, Г. А. Исаев, А. А. Плотников // *Рос. мед. журн.* – 2010. – Т. 17. – С. 1049. [Obolenskii VN, Yanshin DV, Isaev GA, Plotnikov AA. Chronic oblit-

- erating diseases of the arteries of the lower extremities – diagnosis and treatment tactics. *Russian medical journal*. 2010;17:1049. (In Russ.).
4. Rossi M, Capri A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomed and pharm*. 2004;58(6): 427–431. Doi: 10.1016/j.biopha.2004.08.004.
 5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg*. 2007;26(2):81–157. Doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
 6. Ruggiero D, Paolillo S, Ratta GD et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Italian Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80:106–110. Doi: 10.4081/monaldi.2013.71.
 7. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem*. 2014;21:3662–3672. Doi: 10.2174/0929867321666140706142335.
 8. Komai H, Higami Y, Tanaka H et al. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease. *Angiology*. 2008;59:5256. Doi: 10.1177/0003319707303442.
 9. Kotschy D, Kotschy M, Socha P et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Polish Postępy Hig Med Dosw*. 2015;69:905–912. Doi: 10.5604/17322693.1164409.
 10. Nezami N, Sepehrvand N, Mirchi M et al. Serum and tissue endothelin-1 are independent from intima-media thickness of peripheral arteries in patients with chronic kidney disease. *Vascular*. 2015;23:382–390. Doi: 10.1177/1708538114551195.
 11. Park SJ, Kim H, Park JK. Comparison of Clinical and Hematologic Factors Associated with Stenosis and Aneurysm Development in Patients with Atherosclerotic Arterial Disease. *Ann Vasc Surg*. 2019 Oct;60:165–170. Doi: 10.1016/j.avsg.2019.03.003.
 12. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
 13. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, Colak E, Sumarac-Dumanovic M, Janeski H, Janeski N, Gacic J, Mrdovic I. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(3):179–182. Doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.026.
 14. Patel S, Celermajer DS. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol Rep*. 2006; 58 Suppl:3–7.
 15. Frolow M, Drozd A, Kowalewska A et al. Comprehensive assessment of vascular health in patients; towards endothelium-guided therapy. *Pharmacol Rep*. 2015;67:786792. Doi: 10.1016/j.pharep.2015.05.010.
 16. Mizeva I, Dumler A, Muraviev N. Changes in the Spectral Characteristics of Plethysmographic Waveforms Due to PAOD. *Proceedings of the International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies*. 2014; 4:149–154. Doi: 10.5220/0004747301490154.
 17. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999; 46:12301239. Doi: 10.1109/10.790500.
 18. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук. для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Судорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed. by Krupatkin AI, Sidorov VV. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.).]
 19. Tankanag AV. Applications of the Adaptive Wavelet Transform for Analyzing Peripheral Blood Flow Oscillations in the Human Skin. *Medical Physics*. Ed. M. Balcerzyk. NY, Nova Science Publishers, 2013:85–104.
 20. Frick P, Mizeva I, Podtaev S. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone. *Biomed Signal Proces*. 2015;21:1–7. Doi: 10.1016/j.bspc.2015.04.014.
 21. Sagaidachnyi A, Fomin A, Usanov D, Skripal F. Real-time technique for conversion of skin temperature into skin blood flow: human skin as a low-pass filter for thermal waves. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2019;22:1009–1019. Doi: 10.1080/10255842.2019.1615058.
 22. Podtaev S, Morozov M, Frick P. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations. *Cardiovasc Eng*. 2008;8:185189.
 23. Shioyai Y, Stefanovska A, McClintock PVE. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Phys Rep*. 2010;488:51110.
 24. Kuliga KZ, McDonald EF, Gush R et al. Dynamics of microvascular blood flow and oxygenation measured simultaneously in human skin. *Microcirculation*. 2014;21:562573.
 25. Stephens DP, Charkoudian N, Benevento JM et al. The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281:894901.
 26. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2010;109:12291238.
 27. Podtaev S, Stepanov R, Smirnova E et al. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction. *Microvasc Res*. 2015; 97:109114.
 28. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2010; 109:12291238.
 29. Parshakov A, Zubareva N, Podtaev S, Frick P. Detection of endothelial dysfunction using skin temperature oscillations analysis during local heating in patients with peripheral arterial disease. *Microcirculation*. 2016;23(6):406–415. Doi: 10.1111/micc.12283.
 30. Agarwal S, Sud K, Shishehbor MH. Nationwide Trends of Hospital Admission and Outcomes Among Critical Limb Ischemia Patients During 2003–2011. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:1901–1913.
 31. Bath J, Avgerinos E. A pooled analysis of common femoral and profundafemoris endovascular interventions. *Vascular*. 2016;24:404–413.
 32. Smirnova E, Podtaev S, Mizeva I, Loran E. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test. *Diabvasc dis res*. 2013;10(6):489–497.
 33. Jan YK, Struck BD, Foreman RD, Robinson C. Wavelet analysis of sacral skin blood flow oscillations to assess soft tissue viability in older adults. *Microvasc res*. 2009;78(2): 162–168.
 34. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvasc Res*. 2006;72:120127. Doi: 10.1016/j.mvr.2006.05.006.
 35. Parshakov A, Zubareva N, Podtaev S, Frick P. Local Heating Test for Detection of Microcirculation Abnormalities in Patients with Diabetes-Related Foot Complications. *Advances in Skin & Wound Care*. 2017;30(4):158–166. Doi: 10.1097/01.ASW.0000508635.06240.c9.

36. Taylor LM, De Frang RD, Harris Jr EJ, Porter JM. The association of elevated plasma homocysteine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1991;13:128–136. Doi: 10.1067/mva.1991.24913.

37. Pawlaczyk KA, Gabriel M, Urbanek T et al. Changes in flow-mediated dilatation in patients with femoropopliteal occlusion receiving conservative and invasive treatment. *Kardiol Pol.* 2016;74(8):772778. Doi: 10.5603/KP.a2016.0027.

38. Komai H, Higami Y, Tanaka H et al. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease. *Angiology.* 2008;59:5256. Doi: 10.1177/0003319707303442.

39. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ et al. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1527–1539. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303566.

40. Yao HQ, Wang FJ, Kang Z. Effects of endovascular interventions on vWF and Fb Levels in type 2 diabetic patients with peripheral artery disease. *Ann Vasc Surg.* 2016;33:159–166. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.11.018.

41. Kotschy D, Kotschy M, Socha P et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Polish Postepy Hig Med Dosw.* 2015;69:905–912. Doi: 10.5604/17322693.1164409.

Информация об авторах

Паршаков Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ассистент, кафедра общей хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь (Россия), e-mail: parshakov-aleksey@mail.ru.

Зубарева Надежда Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра общей хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь (Россия), e-mail: nzubareva07@mail.ru.

Мизева Ирина Андреевна – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник, Институт механики сплошных сред УрО РАН, г. Пермь (Россия), e-mail: mizeva@icmm.ru.

Подтаев Сергей Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, директор по НИОКР НПП «Системы контроля», г. Пермь (Россия), e-mail: spt802@gmail.com.

Authors information

Parshakov Aleksey A. – MD, E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm (Russia), e-mail: parshakov-aleksey@mail.ru.

Zubareva Nadezhda A. – MD, PhD, E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm (Russia), e-mail: nzubareva07@mail.ru.

Mizeva Irina A. – PhD, researcher, Institute of continuous media mechanics UrB of RAS, Perm (Russia), e-mail: mizeva@icmm.ru.

Podtaev Sergey Yu. – PhD, R&D Director Control Systems Ltd, Perm (Russia), e-mail: spt802@gmail.com.