

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

DOI: 10.23868/201811040

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕРЕКОНСТРУКТАБЕЛЬНОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ РЕОККЛЮЗИЯХ**Ю.В. Червяков<sup>1</sup>, Х.Н. Ха<sup>2</sup><sup>1</sup> Ярославский Государственный медицинский университет, Ярославль, Россия<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия**OPPORTUNITIES OF USING GENE THERAPY IN PATIENT WITH NON-RECONSTRUCTABLE CRITICAL LIMB ISCHEMIA IN PROXIMAL REOCCLUSION**Yu.V. Chervyakov<sup>1</sup>, H.N. Ha<sup>2</sup><sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

e-mail: Cheryurval@yandex.ru

**Цель исследования:** проследить результаты комплексного лечения неоперабельных больных с реокклюзиями аорто-бедренной зоны при декомпенсированной ишемии нижних конечностей с использованием препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в сроки до трех лет.

**Материал и методы.** Проводилось лечение и наблюдение за 3 больными с хронической ишемией нижних конечностей III и IV степени по А.В. Покровскому-Фонтейну с синдромом Лериша. Все пациенты мужчины, средний возраст 58 лет. В анамнезе все больные перенесли реконструктивные операции в аорто-бедренной зоне. В сроки от одного до трех лет после первичного вмешательства произошла реокклюзия аорто-бедренной зоны. По данным контрастной ангиографии пациенты отнесены к группе «нереконструктабельных» больных в связи с тотальной окклюзией артериального русла нижней конечности. Все больные получили генную терапию в комплексе со стандартным консервативным лечением. Конечные точки исследования: выживаемость больных, сохранность конечности.

**Результаты:** в течение трех лет наблюдения выжили 2 пациента, один погиб по несвязанному с синдромом Лериша причинам, сохранность конечностей — 100%.

**Ключевые слова:** хроническая «критическая» ишемия нижних конечностей, синдром Лериша, реокклюзия аорто-бедренной зоны, генная терапия, плаزمиды с геном VEGF165.

**Введение**

Окклюзионное поражение брюшной аорты и артерий нижних конечностей занимает важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность этой патологии среди населения старше 50 лет составляет 5–8%, а при наличии таких факторов риска как гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия или сахарный диабет достигает 30% [1]. Синдром Лериша — совокупность клинических проявлений, обусловленных хронической окклюзией в области бифуркации брюшной части аорты и подвздошных артерий. Наиболее частой причиной является атеросклеротическое поражение (88–94%) и неспецифический аортоартериит (5–10%), значительно реже, постэмболический тромбоз данной зоны (1–2%). Эта патология наиболее часто встречается у мужчин в работоспособном возрасте 40–60 лет [2]. Точных данных о частоте этого заболевания нет, но о его большой распространенности можно косвенно судить по количеству восстановительных операций на аорто-бедренной зоне. Так, в США ежегодно производится 37000 вмешательств, в РФ за 2016 г. выполнено 11788 реконструкций [3].

Естественное течение этого заболевания связано с постепенным ухудшением. Стандартное консервативное лечение не останавливает прогрессирования

**The aim of the study:** to evaluate the effect of complex treatment on “no-option” patients with aortoiliac reocclusion using a plasmid-based with VEGF165 gene therapy in the 3-year follow-up study.

**Material and methods.** In total, 3 patients with Leriche's syndrome in stage III, IV of chronic lower limb ischemia (according to the classification of Fontaine-Pokrovsky) were treated and observed in the 3-year follow-up study. All patients were men, the average age was 58 years. All patients underwent surgical reconstruction of the aortoiliac segment. In the period from 1 to 3 years after the initial intervention, there was a reocclusion of the aortoiliac segment. Based on the results of angiography, these patients were classified as non-reconstructable due to total occlusion of lower extremity arteries. All patients received standard conservative treatment in combination with gene therapy. Endpoints of the study: the survival rate, the limb salvage rate.

**Results:** During 3-year follow-up two patients are alive, one dead due to unrelated with Leriche's syndrome reasons, the limb salvage rate was 100%.

**Keywords:** chronic lower limb ischemia, Leriche's syndrome, reocclusion of the aortoiliac segment, gene therapy, a plasmid with the VEGF165 gene.

заболевания. Большинство больных в течение ближайших двух лет становятся нетрудоспособными. Около 40% больных умирают в течение пяти лет после установления диагноза, у 20–25% больных выполняются ампутации конечностей. На сегодняшний день самый эффективный метод лечения синдрома Лериша — хирургическое вмешательство [4].

Но количество тромбозов и реокклюзий в аорто-бедренной зоне как после открытых, так и после эндоваскулярных вмешательств не имеет тенденции к снижению и составляет через пять лет от 13 до 26% после реконструктивной операции, а после эндоваскулярных процедур еще выше: от 28 до 36% [5–10].

Основным условием, как для первичной, так и для повторной реконструктивной операции является наличие удовлетворительной проходимости дистального артериального русла (глубокой артерии бедра и ее ветвей, подколенной и (или) берцовых артерий). По данным различных авторов, от 20 до 30% пациентов имеют «нереконструктабельное» артериальное русло [11–13].

Сосудистые хирурги при лечении данной группы больных сталкиваются со следующими вопросами. Какие дополнительные методы лечения можно использовать у больных при реокклюзиях аорто-бедренной зоны при отсутствии возможности выполнения

повторной реконструкции по причине несостоятельности «путей оттока» на нижних конечностях? Какой исход у такого пациента при критической ишемии III и IV степени, только ампутация?

Пытаясь найти решения этих вопросов, мы использовали в комплексе стандартных методов лечения генно-инженерные технологии, направленные на стимуляцию неоангиогенеза в поражённых конечностях. Генная терапия в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) применяется в России с начала XXI века [14]. К настоящему времени разными авторами накоплен определенный клинический материал, показывающий эффективность генной терапии при ХИНК II и III степени, но только при инфраингвинальных окклюзиях [15–17]. Будет ли эффективен этот метод лечения при ишемии III и IV степени при проксимальном поражении? Публикаций на эту тему мы не встретили.

Единственным зарегистрированным в РФ генным препаратом для лечения пациентов с ХИНК является «Неоваскулген», который мы использовали в своей работе. Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Внесен в Государственный реестр лекарственных средств в 2011 г; регистрационный номер ЛП-000671.

Цель исследования: проследить результаты комплексного лечения «нереконструктабельных» больных с реокклюзиями аорто-бедренной зоны при декомпенсированной ишемии нижних конечностей с использованием препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в сроки до трех лет.

## Материал и методы

Проводилось лечение и наблюдение за 3 больными с хронической ишемией нижних конечностей III и IV степени по А.В. Покровскому-Фонтейну с синдромом Лериша. Средний возраст 58 лет. Все пациенты мужчины. В анамнезе все больные перенесли реконструктивные операции в аорто-бедренной зоне. В сроки от одного до трех лет после первичного вмешательства произошла реокклюзия аорто-бедренной зоны. По данным контрастной ангиографии, пациенты отнесены к группе «нереконструктабельных» больных в связи с тотальной окклюзией артериального русла нижней конечности. Все больные получили генную терапию в комплексе со стандартным консервативным лечением согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2013) [18]. В начале лечения проводили терапию препаратами группы Простагландин Е1 40–60 мкг в/в № 20, обезболивание. Перед началом лечения пациенты подписали информированное согласие и были предупреждены, что при проксимальном уровне поражения артерий препарат «Неоваскулген» не использовался; при IV степени ХИНК его эффективность неизвестна.

Стандартная методика введения препарата при инфраингвинальных окклюзиях была описана ранее [19]. При ее использовании происходит развитие коллатеральной сосудистой сети на уровне бедра и голени. С целью проверки эффективности генной терапии при окклюзии аорто-бедренной зоны, в клиническом эксперименте мы изменили методику введения.

Препарат «Неоваскулген» в дозе 1,2 мг разводили водой для инъекции в количестве 20 мл, затем, под контролем ультразвуковой доплерографии вводили дробно, по 1 мл раствора, в ягодичную мышцу в проекции

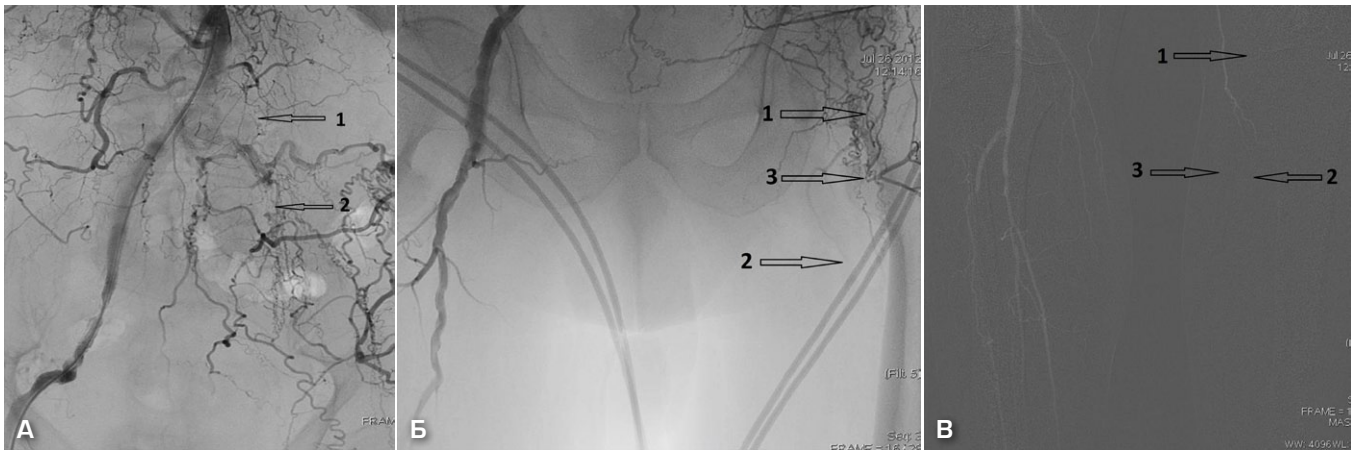
ягодичных артерий; в мышцы бедра в проекции ветвей глубокой артерии бедра; в мышцы голени в проекции задней и передней большеберцовой артерии. Такой способ введения препарата, по нашему мнению, позволяет сформировать большое количество новых мелких межсосудистых коллатералей между системой ягодичных артерий и глубокой артерией бедра, между системой глубокой артерией бедра и артериями голени в обход окклюзированных магистралей. Это должно привести к улучшению кровоснабжения конечности, уменьшить выраженность хронической ишемии и повысить переносимость мышцами бедра и голени физической нагрузки. Препарат вводился двукратно, с интервалом в 14 дней, согласно инструкции. В дальнейшем, на протяжении 3 лет, проводилось стандартное лечение, наблюдение и оценивались отдаленные результаты. Представляем клинические наблюдения.

## Результаты

### Клиническое наблюдение 1

Больной К., 1936 г.р., проходил лечение и наблюдение в ЯОКБ с 1998 г. по поводу распространенного атеросклероза. Многократно был оперирован в различных сосудистых бассейнах. Бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование по методике «in situ» слева ниже щели коленного сустава 20.05.1999 по поводу окклюзии бедренной артерии. Окклюзия шунта на фоне окклюзии берцовых артерий в 2007 г. По поводу критического стеноза правой внутренней сонной артерии (ВСА), проведена каротидная эндартерэктомия справа от 17.02.2007. Перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) от 01.09.2008 с умеренным неврологическим дефицитом. В 2011 г. выполнена балонная ангиопластика и стентирование левой ВСА по поводу ее критического стеноза. С 2009 г. отмечено формирование значимого стеноза правой подвздошной артерии до 70%, критического стеноза левой подвздошной артерии до 90% с клинической картиной хронической ишемии левой ноги IIБ степени, дистанцией безболевого ходьбы (ДБХ) 50 м. В 2010 г. выполнена дезоблитерация из подвздошно-бедренного сегмента слева. В 2012 г. выявлена реокклюзия левой общей подвздошной артерии с клиникой ХИНК III степени, болями в левой ноге в покое. Для уточнения уровня артериальной окклюзии и состояния дистального артериального русла 04.05.2012 выполнена рентген-контрастная ангиография брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Данные ангиографии представлены на рис. 1а, б, в. По данным исследования — тотальное окклюзирующее поражение левой подвздошной, бедренных, подколенной и берцовых артерий. Случай признан «нереконструктабельным». Исходно лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) — 0. Пациент выразил согласие на проведение лечения генным препаратом. В мае 2012 г. проведено 2 сеанса генной терапии по описанной выше методике, параллельно больной прошел курс лечения с использованием препаратов группы Простагландин Е1. Через 2 недели лечения отметил небольшой положительный эффект в виде уменьшения болей в ноге в покое. Выписан на амбулаторное лечение.

Результат лечения: купирование болевого синдрома в ноге в покое через 4 нед. Увеличение ДБХ с 10 до 50 м через 3 мес. Через 6 мес. и в дальнейшем ДБХ — 50–70 м. ЛПИ — 0,15. В течение последующих 2 лет декомпенсации кровообращения в левой ноге не наблюдалось. Простагландины больше не применялись. В 2015 г. произошел летальный исход, связанный с ИБС, острым инфарктом миокарда.



**Рис. 1.** Ангиограммы пациента К., клинический пример 1: А — окклюзия общей подвздошной (1) и наружной подвздошной (2) артерий слева; Б — окклюзия общей бедренной (1), поверхностной бедренной (2) и глубокой бедренной (3) артерий слева; В — окклюзия подколенной (1) артерии, передней (2) и задней (3) большеберцовых артерий слева

### Клиническое наблюдение 2

Больной Р., 1966 г.р. Диагноз: неспецифический аортоартериит; окклюзия бедренных, подколенных и берцовых артерий с 2-х сторон с 2010 г. Страдает перемежающейся хромотой в течение 5 лет. В апреле 2012 г. проходил обследование и лечение в городском сосудистом центре по поводу хронической ишемии обеих ног III степени. 17.04.12 проведена ангиография аорты и артерий нижних конечностей. Диагноз подтвержден. Случай признан «нереконструктабельным». 23.04.12 выполнена вспомогательная операция — левосторонняя поясничная симпатэктомия, проведен курс консервативного лечения. Отметил положительный эффект. Выписан с улучшением. 11.10.2012 по экстренным показаниям оперирован в городском сосудистом центре по поводу тромбоза обеих подвздошных артерий, острой ишемии обеих ног II степени. Операции: тромбэктомия из подвздошной и бедренных артерий с 2-х сторон. Острая ишемия купирована. В ноябре 2012 г. рецидивы тромбоза левой подвздошной артерии, острая ишемия левой ноги II степени. Дважды оперирован: 03.11.12 тромбэктомия из подвздошной и бедренных артерий слева и 08.11.12 тромбэндартерэктомия из подвздошной и бедренных артерий слева. Острая ишемия купирована. В дальнейшем через 2 мес. вновь ретромбоз левой общей подвздошной артерии, острая ишемия ноги IB степени. Проведен курс консервативной терапии с купированием болевого синдрома в ноге в покое.

Обратился в ЯОКБ к ангиохирургу в апреле 2013 г. По УЗДС от 19.04.13: брюшная аорта с утолщенной стенкой до 4,5 мм, стенозы до 40%. Критический стеноз правой общей подвздошной (ОПА) и наружной подвздошной артерий (НПА) до 75%. Окклюзия левой ОПА и НПА, общей (ОБА), поверхностной (ПБА) и глубокой артерий бедра (ГБА), подколенной и берцовых артерий. При ангиографии брюшной аорты и артерий ног от 26.04.13 диагноз подтвержден. Данные исследования представлены на рис. 2а, б, в. ЛПИ — 0. Клинически: декомпенсированная ишемия левой ноги IV ст. (боли в ноге в покое в течение 3 мес., формирующий некроз концевой фаланги первого пальца стопы). Фотографии трофических изменений на стопе представлены на рис. 3А. Случай признан «нереконструктабельным». Рекомендован повторный курс терапии с использованием препаратов группы Простагландин Е1, пульс-терапия, гентерапевтическое лечение препаратом «Неоваскулген». В мае 2013 г. прошел рекомендованное лечение, включая 2 сеанса паравазального введения препарата по описанной

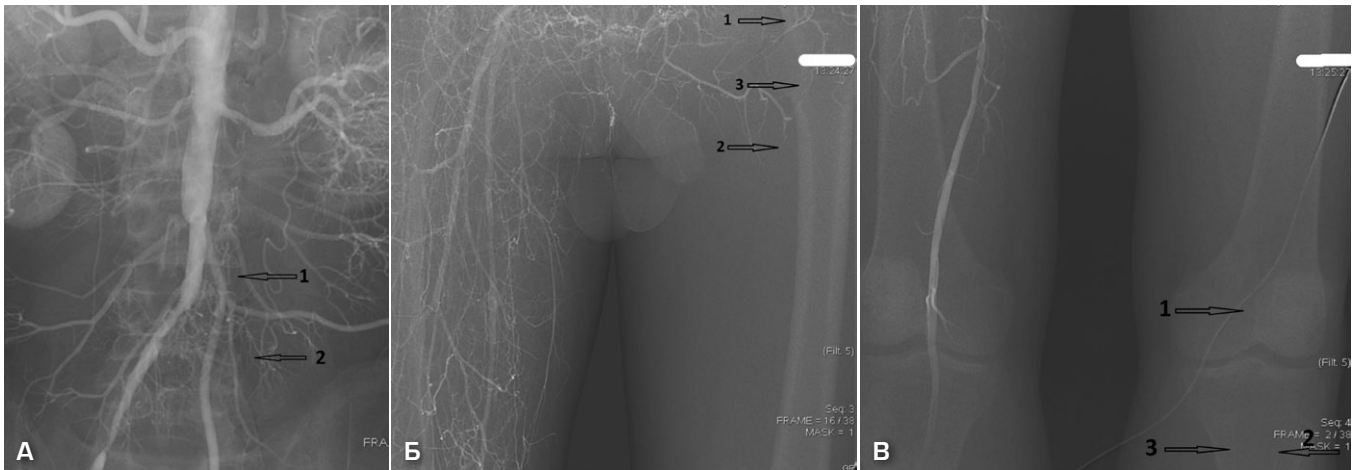
методике. Проводилось местное лечение трофических изменений на стопе: ванночки с  $KMnO_4$ , раствор бетадина. Контрольный осмотр через 3 мес. Болевой синдром в ноге в покое купирован. Некроз на первом пальце стопы без динамики. ДБХ — 20–30 м. ЛПИ — 0. Контрольный осмотр через 8 мес.: заживление некроза на первом пальце стопы (рис. 3Б), ДБХ — 100 м, ЛПИ — 0,1. Контрольный осмотр через 1, 2 и 3 года. Полная стабилизация заболевания без рецидива КИНК. Больной до 2018 г. находился под диспансерным наблюдением ангиохирурга и ревматолога.

### Клиническое наблюдение 3

Больной Г., 1965 г.р. находится под наблюдением у ангиохирурга ЯОКБ с 2001 г. по поводу тромбангиита, окклюзии левой бедренной артерии, критического стеноза берцовых артерий. 23.04.2002 выполнена операция дезоблитерации левой бедренной артерии выше щели коленного сустава по поводу ХИНК III степени. Ишемия ноги купирована. Тромбоз левой бедренной артерии, острая ишемия левой ноги II степени 02.11.2005. 09.11.2005 операция бедренно-подколенное аллошунтирование выше щели коленного сустава. Ишемия ноги купирована. 01.03.2007 тромбоз аллошунта, острая ишемия ноги IB степени. Срочная операция — тромбэктомия из аллошунта. 22.06.2007 ретромбоз аллошунта. Экстренная операция бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование по методике «in situ» слева ниже щели коленного сустава. Ишемия ноги купирована. 09.12.2007 тромбоз бедренно-подколенного шунта слева на фоне окклюзии берцовых артерий, острая ишемия ноги IB степени. Выполнена срочная операция ревизия шунта, реваскуляризирующая остеотрепанация левой большеберцовой кости, химическая деструкция поясничного симпатического ганглия слева. Проводилось консервативное лечение. Ишемия левой ноги прогрессировала, сформировались обширные некрозы на левой стопе. 27.02.2008 выполнена ампутация левой ноги на уровне в/3 голени. Заживление раны без особенностей. В протезном предприятии выполнено протезирование голени. Больной вернулся на прежнее место работы.

Ухудшение состояния по левой ноге с 2013 г. в виде значительного снижения ДБХ до 50 м. При УЗДС брюшной аорты и артерий ног 17.01.2014 выявлен критический стеноз левой НПА и ГБА до 80%. 07.02.2014 выполнена операция: полузакрытая дезоблитерация левой подвздошной артерии, профундопластика. ДБХ увеличилась до 120 м. Тромбоз зоны реконструкции

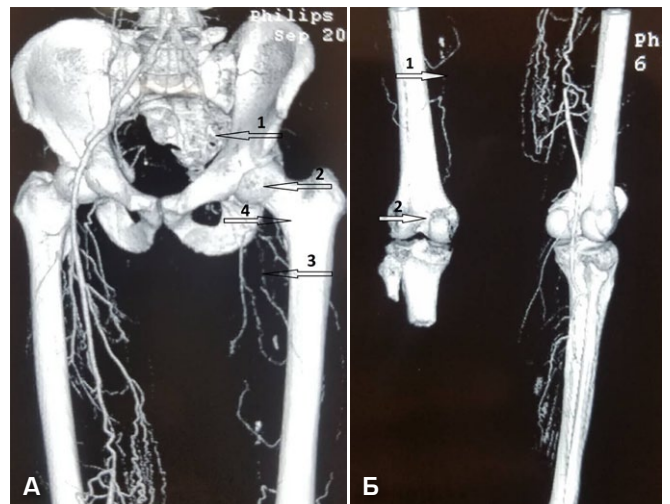




**Рис. 2.** Ангиограммы пациента Р., клинический пример 2: А — окклюзия общей подвздошной (1) и наружной подвздошной (2) артерий слева; Б — окклюзия общей бедренной (1), поверхностной бедренной (2) и глубокой бедренной (3) артерий слева; В — окклюзия подколенной (1) артерии, передней (2) и задней (3) большеберцовых артерий слева



**Рис. 3.** Трофические изменения левой стопы пациента Р., клинический пример 2: А — до проведения комплексного лечения; Б — после лечения



**Рис. 4.** Ангиограммы пациента Г., клинический пример 3.: А — окклюзия наружной подвздошной (1) артерий, общей бедренной (2), поверхностной бедренной (3) и глубокой бедренной (4) артерий слева; Б — окклюзия поверхностной бедренной (1) и подколенной (2) артерии слева



**Рис. 5.** Трофические изменения левой стопы пациента Г., клинический пример 3: А — до проведения комплексного лечения; Б — после лечения

12.10.2015, острая ишемия ноги IB степени. Выполнена ангиография брюшной аорты и артерий ног. Выявлена тотальная окклюзия артериального русла левой ноги от наружной подвздошной артерии до подколенной артерии. Ангиограммы представлены на рис. 4А, Б. Случай признан «нереконструктабельным». Проводилось консервативное лечение с переводом острой ишемии в хроническую. Через 2 мес. сформировались некроз и язва на культе левой голени, которые не давали возможность больному пользоваться протезом. Трофические изменения на голени представлены на рис. 5А. В марте 2016 г. больному проведен курс лечения препаратами группы Простагландин Е1, геннотерапевтическое лечение препаратом «Неоваскулген» по описанной методике. Контрольный осмотр через 3 мес. Болевой синдром в ноге в покое купирован. Трофические изменения на голени без динамики. Контрольный осмотр через 9 мес.: заживление некроза и язвы на голени (рис. 5Б), может пользоваться протезом. ДБХ — 100 м. При диспансерном наблюдении при УЗДС БЦА от 15.10.2016 выявлен критический стеноз правой ВСА 90%. 21.10.16 выполнена операция эверсионная каротидная эндартерэктомия справа. Гладкое течение послеоперационного

периода. Контрольный осмотр через 2 года. Полная стабилизация заболевания без рецидива КИНК. Вновь вернулся к прежней работе.

### Обсуждение

Препарат на основе плазмиды с геном VEGF165 позиционируется для использования у больных с ХИНК II и III степени только при поражении инфраингвинальной зоны. Попытка его применения в комплексе лечения пациентов с окклюзиями аорто-бедренной зоны является новой. Кроме того, не проводилось исследований по эффективности генной терапии при декомпенсированной ишемии конечности с трофическими нарушениями. Мы располагаем опытом лечения больных с синдромом Лериша с различными стадиями заболевания по А.В. Покровскому-Фонтейну в количестве 12 человек. Представленные клинические наблюдения показывают, что надо бороться за сохранение конечности всеми возможными способами лечения. Только дальнейшее накопление опыта широкой аудиторией специалистов позволит ответить на вопрос о целесообразности генной терапии при синдроме Лериша при критической ишемии.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzler N.R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(6): 1239–312.
2. Покровский А.В., редактор. Клиническая ангиология. Москва: Медицина; 2004.
3. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. Москва: Ангиология Инфо; 2017.
4. Гавриленко А.В., Егоров А.А., Котов А.Э. и др. Хирургическое лечение больных с атеросклеротической окклюзией аорто-подвздошного сегмента в сочетании с поражением дистального русла. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2012; 18(3): 101–5.
5. Clair D.G., Beach J.M. Strategies for managing aortoiliac occlusions: access, treatment and outcomes. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2015; 13(5): 551–63.
6. Гусинский А.В., Шломин В.В., Рахматиллаев Т.Б. и др. Хирургическое лечение атеросклеротических поражений подвздошных артерий методом петлевой эндартерэктомии. *Трансляционная медицина* 2017; 4(5): 6–14.
7. Иванов А.С., Майстренко Д.Н., Генералов М.И. и др. Пути улучшения результатов петлевой эндартерэктомии из подвздошно-бедренного сегмента. *Вестник хирургии* 2015; 174(2): 47–51.
8. Регада Р.А., Кохан Е.П., Карданов Т.Л. Большие ампутации и госпитальная летальность после повторных реконструктивно-восстановительных операций на аортобедренном сегменте. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19: 326–9.
9. Староверов И.Н., Кораблев А.В., Лончакова О.М. Особенности морфологических изменений сосудистой стенки при рестенозе. *Российский медико-биологический вестник имени акад. И.П. Павлова* 2014; 1: 26–31.
10. Chiu K.W., Davies R.S., Nightingale P.G. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aortoiliac occlusive disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 39(4): 460–71.

11. Carstens M.H., Gómez A., Cortés R. et al. Non-reconstructable peripheral vascular disease of the lower extremity in ten patients treated with adipose-derived stromal vascular fraction cells. *Stem Cell Research* 2017; 18: 14–21.
12. Bishop P.D., Feiten L.E., Ouriel K. et al. Arterial calcification increases in distal arteries in patients with peripheral arterial disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2008; 22: 799–805.
13. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int. Angiol.* 2007; 26(2): 81–157.
14. Шевченко Ю.Л., Матвеева С.А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. Москва: Медицина; 2005.
15. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мжвандзе Н.Д. и др. Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А-3 стадии. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2014; 20(2): 38–48.
16. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(4): 38–44.
17. Червяков Ю.В., Власенко О.Н. Сравнение качества жизни у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей при использовании стандартного лечения и терапевтического ангиогенеза. *Терапевтический архив* 2017; 89(9): 87–92.
18. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19(2): 1–67.
19. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. Современные возможности лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в амбулаторных условиях. *Трудный пациент* 2017; 15(3): 11–6.

Поступила: 01.04.2018