

Перемежающаяся хромота: лечебная тактика практикующего врача

Р. Е. Калинин*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. Д. Мжаванадзе*

Р. В. Деев**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО РязГМУ МЗ РФ, Рязань

** ОАО Институт стволовых клеток человека, Москва

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, критическая ишемия нижних конечностей, атеросклероз, ангиогенез, генная терапия, плазмида, перемежающаяся хромота.

В текущем 2013 г. вышел в свет новый пересмотр Национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий. Важное место в нем уделено заболеваниям сосудов ног. Несмотря на отсутствие полноценных статистических данных можно констатировать, что расчетное число страдающих данным заболеванием исходя из распространенности (0,9–7% от популяции в зависимости от возрастной группы) в России не менее 1,5 млн, значит, у 100 000 граждан выявляют терминальную (критическую) форму заболевания; что ежегодно приводит только по данному показанию к выполнению 20 000–40 000 ампутаций.

Перемежающаяся хромота (ПХ) — основной клинический синдром атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей [1]. К сожалению, большая часть специалистов забывает об актуальности данного заболевания; возможно, на фоне драматического течения других проявлений атеросклероза данная форма незаслуженно не привлекает пристального внимания. Вместе с тем распространенность ПХ в зависимости от возраста составляет от 0,9% до 7,0%. Согласно авторитетным изданиям и крупным популяционным исследованиям (группа SAGE, 2010; Российский согласительный документ, 2013; исследова-

ние PANDORA, 2012) распространенность заболеваний периферических артерий является высокой, варьируя от 5,8% в США и 7% в России до 12,2% и 22,9% во Франции и Италии соответственно. Важно, что до 50% больных с ПХ никогда не обращались к врачам по поводу этих симптомов, но при этом они испытывают дискомфорт из-за болей в ногах. Медицинские специалисты при осмотре таких пациентов в случае их обращения в лечебно-профилактические учреждения по поводу других жалоб не спрашивают их на наличие ишемических болей в ногах при ходьбе [2].

Установлено, что именно атеросклероз является причиной поражения периферических артерий в 80–90% случаев [3], остальную часть составляет «чистая» диабетическая ангиопатия (без фонового значимого атеросклероза сосудов нижних конечностей) и поражение сосудов аутоиммунного генеза. Давно известно, что у больных с ПХ существует высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения. Так, по сравнению с обычной популяцией, риск ИМ у них повышен от 20% до 60%, а риск смерти от коронарной патологии от 2 до 6 раз. При ПХ риск развития острого нарушения мозгового кровообращения повышается на 40% [2].

Больше чем у половины больных с заболеваниями периферических артерий уже на момент обращения регистрируется ИБ (хирургическая) стадия заболевания по классификации А. В. Покровского—Фонтейна, что

соответствует перемежающейся хромоте, возникающей при прохождении 50–200 м [4]. Такие пациенты являются кандидатами для проведения эндоваскулярного открытого либо гибридного оперативного лечения [5]. Тем не менее, высокий уровень развития современной реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей не может решить всех проблем у данной группы пациентов. Успех реконструктивных вмешательств напрямую зависит от состояния т. н. путей оттока — сосудов, расположенных ниже паховой складки [6]. По некоторым данным, до 40% пациентов, нуждающихся в оперативном лечении, не может быть выполнена артериальная реконструкция вследствие дистального либо распространенного мультифокального поражения артериального русла [7].

Появление болей покоя и язвенно-некротических изменений кожных покровов вплоть до гангрены у пациентов с ПХ свидетельствует о развитии критической ишемии нижних конечностей (КИНК), состояния декомпенсации артериального кровотока. Лечение КИНК требует более активного подхода как в отношении фармакотерапии, так и хирургических вмешательств. Динамика и статистика КИНК такова, что в течение первых 6 месяцев после диагностирования КИНК конечность удается сохранить лишь в 40% случаев, так как 20% больных умрут, а остальным будет выполнена большая ампутация. В результате к концу первого года после верификации диагноза лишь

¹ Контактная информация:
romdey@gmail.com

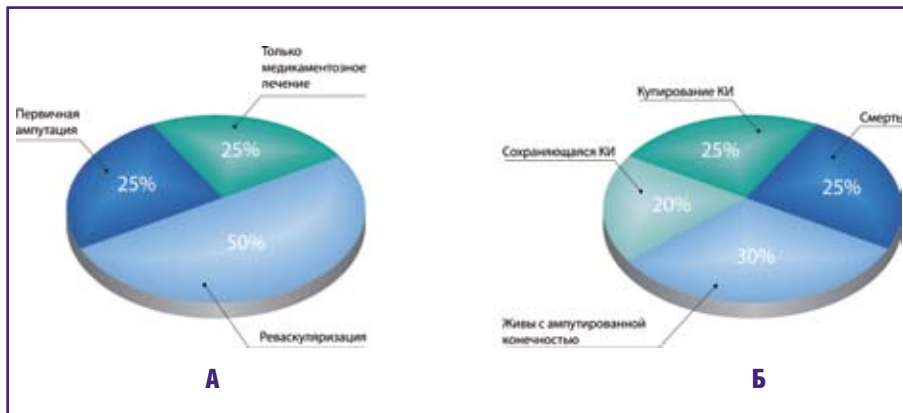


Рис. 1. А — распределение пациентов с КИНК по возможностям лечения на момент обращения; Б — однолетний прогноз пациентов с критической ишемией нижних конечностей [8]

45% больных имеют шанс сохранения конечности, около 30% продолжают жить после ампутации бедра или голени, четверть пациентов не переживут этот временной рубеж (рис. 1) [2].

Признано (А. В. Гавриленко и др., 2010), что при установлении диагноза заболеваний периферических артерий у пациента с ПХ или КИНК консервативная терапия показана вне зависимости от локализации и распространенности сосудистого поражения и назначается пожизненно [9]. После выполнения эндоваскулярных или оперативных вмешательств на артериях необходимость в консервативном лечении также сохраняется. В случаях, когда нет возможности достигнуть адекватной компенсации кровообращения хирургическими методами, изолированное использование терапевтического лечения остается единственной лечебной тактикой врача.

Современные подходы к консервативной терапии

Согласно руководству Американской ассоциации кардиологов (2005) основная цель консервативной терапии у пациентов с ПХ и КИНК — это улучшение качества жизни и снижение риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий [10]. Для этого лечебная тактика врача должна включать как коррекцию факторов риска, так и назначение эффективных лекарственных препаратов. Одним из ведущих направлений коррекции факторов риска является отказ от курения, что включает в себя модификацию поведения, никотин-заместительную терапию, терапию бупропионом) (класс доказательности I) [2] (рис. 2).

Всем пациентам с ПХ показана эффективная физическая нагрузка

ка — дозированная ходьба, то есть ходьба до появления почти максимальной ишемической боли (класс доказательности I). Программа лечебной физкультуры рекомендуется в качестве первоначальной формы лечения пациентов с перемежающей хромотой как основного проявления хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) (уровень доказательности A). Продолжительность занятий лечебной физкультурой составляет от 30 до 45 мин минимум, занятия проходят 3 раза в неделю, минимальный курс — 12 недель. Максимальная эффективность дозированной ходь-

бы проявляется через 1–2 месяца и сохраняется через 3 и более месяцев. Благоприятный эффект объясняется улучшением метаболизма скелетной мускулатуры, увеличением функции эндотелия и, в меньшей степени, формированием коллатерального кровообращения [2].

Помимо модификации факторов риска и дозированной ходьбы, целевое консервативное лечение имеет следующие основные векторы: профилактика тромботических и сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть из-за сердечно-сосудистых событий) путем длительного приема антитромбоцитарных агентов, прием фармацевтических препаратов комплексного и метаболического действия. Длительный, часто пожизненный прием лекарственных препаратов предполагает четкое соблюдение режима дозирования и приема препаратов, выполнение нефармакологических лечебных мероприятий, а также регулярное наблюдение у врача. «Приверженность к терапии» пациента является ключевым фактором, позволяющим добиться высокой эффективности лечения [11].

Важным направлением является контроль за уровнем липидов в крови. Лечение ингибиторами



Рис. 2. Направления фармакотерапии хронической ишемии нижних конечностей

гидроксиметилглутарил-ацетил-коэнзим А-редуктазы (статины) показано всем пациентам с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) для достижения целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 100 мг/дл (класс доказательности I). Лечение дислипидемии снижает риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом. Однако клиническая картина тяжелого поражения артериального русла нижних конечностей не всегда строго коррелирует с изменениями липидного спектра крови и уровнем холестерина и ЛПНП [2].

Всем пациентам с ЗПА, как с ПХ, так и КИНК, показан контроль уровня глюкозы крови (уменьшение уровня гликозилированного гемоглобина до 7%), а при наличии сахарного диабета — интенсивная терапия антигипергликемическими препаратами либо инсулином, а также тщательный уход за кожей стоп и голеней (класс доказательности I) [2].

Помимо контроля за уровнем глюкозы, важным направлением в коррекции факторов риска ЗПА является контроль уровня артериального давления (АД). Оптимальным у пациентов без сопутствующей патологии следует считать уровень АД менее 140/90 мм рт. ст., в то время как наличие таких состояний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и почечная недостаточность, обуславливают необходимость поддержания цифр АД на уровне менее 130/80 мм рт. ст. (класс доказательности I). Целевыми препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), достоверно снижающие риск развития ИМ, инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА [2].

Антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия в виде приема Аспирина в дозировке 75–325 мг/сутки либо клопидогреля 75 мг/сутки показана пациентам с атеросклерозом артерий нижних конечностей для снижения риска сердечно-сосудистых событий (класс доказательности I). Практическому врачу следует помнить, что у пациентов с ЗПА пероральные антикоагулянты с целью профилактики нежелательных сердечно-сосудистых ишемических событий применяться не должны [2].

Целесообразным является назначение пациентам с ПХ ингибитора фосфодиэстеразы III — цилостазола, обладающего вазодилатирующим, метаболическим и дезагрегантным эффектом (класс доказательности I). В дозировке 100 мг два раза в день препарат увеличивает дистанцию безболезненной ходьбы (ДБХ) на 40–60% по сравнению с плацебо после 12–24 недель лечения [2, 10]. Цилостазол, однако, на территории Российской Федерации не зарегистрирован. Другим препятствием к его широкому применению служит необходимость отсутствия у пациента сопутствующей патологии в виде хронической сердечной недостаточности любого класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) [12], а также ограничения, введенные европейским медицинским агентством на его использование в 2013 г. в связи с высокой вероятностью побочных эффектов [13].

Пентоксифиллин в дозе 1200 мг в сутки может рассматриваться как один из основных препаратов для увеличения максимально проходимой дистанции (МПД) у пациентов с ПХ (класс доказательности IIb). Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, оказывает сосудорасширяющее действие, блокирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата в клетках, что приводит к минимальному, но статистически значимому увеличению ДБХ на 21–29 метров и максимально проходимой дистанции на 43–48 метров [2, 14, 15].

Сулодексид (250 ЛЕ перорально 2 раза в день), ранее рекомендованный к применению у пациентов с КИНК, в настоящее время рекомендован пациентам с ПХ. У данной когорты пациентов сулодексид увеличивает ДБХ до 95% при курсовом применении в сочетании с парентеральным введением (класс доказательности IIa). Эффективность препарата объясняется комплексным воздействием на основные звенья патогенеза заболевания: коррекция дисфункции эндотелия, нормализация реологии крови и микроциркуляторного русла, повышение фибринолитической активности.

Перспективным направлением в комплексном лечении пациентов с ПХ атеросклеротической этиологии является коррекция дисфункции эндотелия, направленная на стиму-

ляцию синтеза оксида азота (NO) клетками эндотелия. Дисфункция эндотелия выражается в повышенной проницаемости и адгезивности, а также в увеличенной секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов, что может рассматриваться в качестве раннего этапа развития сосудистого поражения [16]. NO является важным регулятором метаболизма клеток и играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции [17]. Положительное влияние, направленное на коррекцию дисфункции эндотелия, может иметь интермиттирующая пневмокомпрессия, в том числе у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [18–20]. Другим вектором коррекции эндотелиальной дисфункции является применение препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, преимущественно периндоприла, блокаторов рецепторов ангиотензина II, преимущественно лозартана [21–23], а также бета-адреноблокаторов, преимущественно небиволола [24–26]. Это особенно важно, учитывая высокую распространенность артериальной гипертензии, а также ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у пациентов с КИНК. Бета-адреноблокаторы являются эффективными антигипертензивными препаратами и не противопоказаны пациентам с заболеванием артерий нижних конечностей, как это представляется большинству практических врачей [2].

Коррекция дисфункции эндотелия также возможна за счет стимуляции секреции NO экзогенными факторами системы L-аргинин — NO — гуанилатциклазы, в частности, при использовании предшественника оксида азота L-аргинина [27–29]. Терапия, направленная на коррекцию эндотелиальной дисфункции, является чрезвычайно перспективной, однако в настоящее время находится большей частью на стадии клинических исследований.

Как указано в Национальных рекомендациях (2013), к высокому классу доказательности IIa относится применение генно-терапевтических препаратов [2]. Данная группа препаратов активно исследуется последние два десятилетия. Они являются агентами т. н. «терапевтического ангиогенеза» — новой лечебной тактики, призванной путем введе-

ния генно-терапевтических препаратов, кодирующих синтез различных короткоживущих и короткодистантных молекул (факторов роста, транскрипционных факторов) индуцировать развитие микрососудистой сети, а в дальнейшем привести к образованию коллатералей. Считается, что развитие микроциркуляторного русла в ишемизированном мышечном массиве нижних конечностей способствует оксигенации тканей, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, а образованные на уровне окклюзии новые сосуды способны эволюционировать в функциональные коллатерали. В качестве потенциальных лекарственных средств испытываются неинтегрирующиеся в геном плазмидные и аденовирусные генные конструкции. Большим количеством клинических исследований показана их безопасность, в том числе онкологическая [30, 31]. На уровне II фазы клинических исследований значимые результаты по увеличению дистанции безболевого ходьбы были получены с генами, кодирующими эндотелиальный сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF165), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) и др. [30–34]. Однако на этапе III фазы эффективность для лечения была установлена не для всех конструкций. В частности, применение препарата на основе гена bFGF у пациентов с IV стадией заболевания (по А. В. Покровскому–Фонтейну) не влияло на продолжительность жизни и сохранность конечности [35]. В то же время плазмидная конструкция с геном HGF, примененная по тем же показаниям, достоверно снижала выраженность болевого синдрома, положительно влияла на качество жизни, способствовала заживлению язв, что явилось основанием к признанию ее эффективности [36].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств России включен генно-терапевтический препарат Неоваскулген, активным веществом которого является сверхскрученная плазида с геном VEGF165. Его безопасность и эффективность были исследованы в ходе мультицентровых контролируемых рандомизированных исследований, показавших достоверное увели-

чение дистанции безболевого ходьбы, а также ряд иных эффектов, включающих увеличение тканевого напряжения кислорода, в некоторой степени — линейной скорости кровотока, лодыжечно-плечевого индекса [37, 38]. Препарат предназначен для включения в комплексную терапию пациентов с II–III степени ПХ (по Покровскому–Фонтейну) атеросклеротического генеза. Препарат вводится по 1,2 мг местно внутримышечно двукратно с интервалом в 14 суток. Возможности препарата реализуются в составе комплексной терапии. В рамках клинических исследований эффективность препарата была оценена у пациентов, которым не выполнялись хирургические методы реваскуляризации и которым не назначалась терапия препаратами группы простагландинов. Установлено, что в течение полугода у пациентов детектировали прирост дистанции безболевого ходьбы в среднем на 110,4%, а через год на 167,2%. В большей степени отвечали на терапию больные с более тяжелой стадией процесса — III, для них установлены приросты 231,2 и 547,5% соответственно. Также статистически значимые сдвиги регистрируются при контроле чрескожно определяемого напряжения кислорода. В меньшей степени меняются показатели макродинамики — лодыжечно-плечевой индекс и линейная скорость кровотока. Немаловажно, что при оценке качества жизни у таких пациентов установлен значимый прирост по шкале «физический компонент здоровья» ($p = 0,001$).

При лечении КИНК, в случае невозможности выполнения эндоваскулярной или открытой артериальной реконструкции, терапевтический подход отличается от лечения ПХ. Простаноиды, препараты простагландина E1 (PGE1) и простаглицлина I2 (PGI2), наиболее изучены при лечении КИНК. Многочисленные исследования показали, что парентеральное их введение в течение 7–28 дней может уменьшить боли в покое и способствовать заживлению трофических язв и, в ряде случаев, позволяет избежать или отсрочить ампутацию конечности (класс доказательности IIb, уровень доказательности A) [2].

Генно-терапевтические ангиогенные препараты, рекомендованные к применению в лечении ПХ, считаются потенциально эффективными в лечении больных КИНК. Показана

их роль в комплексном лечении пациентов с КИНК в плане улучшения отдаленных результатов реконструктивных вмешательств [39]. Появляются первые данные (И. Н. Бродский, 2013) об успешном сочетании препаратов простаглицлинового ряда с индукцией развития микроциркуляторного русла Неоваскулгеном у тяжелых пациентов с КИНК.

Данные по эффективности гипербарической оксигенации, спинальной нейростимуляции, а также применяемых на территории России традиционных видов физиотерапии (лазеротерапия, магнитотерапия) в лечении КИНК являются противоречивыми, в связи с чем четких рекомендаций в отношении их применения не существует [2]. Обнадеживающие данные получены в отношении проведения регионарного катетерного тромболитика в комплексной терапии КИНК при диабетической ангиопатии. Целью локального тромболитика у данной когорты пациентов служит лечение и профилактика микротромбообразования, стабилизация коагуляционных свойств крови [2].

Эффективное лечение пациентов с перемежающейся хромотой и ее грозным осложнением в виде критической ишемии нижних конечностей является актуальной проблемой практической медицины в связи с недостаточным уделяемым вниманием, высокой морбидностью, трудностями лечения. Авторы статьи надеются, что приведенный в работе материал будет полезен в работе не только ангиохирургов, но и врачей других медицинских специальностей. ■

Литература

1. Покровский А. В. Клиническая ангиология: руководство: в 2-х т. М.: Медицина, 2004. Т. 1–3.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей: ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. 2013. Т. 19, № 2. С. 1–67.
3. Оболенский В. Н., Яншин Д. В., Исаев Г. А., Плотников А. А. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — диагностика и тактика лечения // Русский медицинский журнал. 2010. № 17. С. 1049–1054.
4. Савельев В. С., Кошкин В. М., Кунижев А. С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими



НЕОВАСКУЛГЕН®

новые сосуды - для новых возможностей

- Первый в Европе препарат для терапевтического ангиогенеза ^{1,2,3}
- Когда невозможно проведение реконструктивной или эндоваскулярной операции в лечении ишемии нижних конечностей* в связи с характером и распространенностью поражения ⁴
- Когда нужно увеличить расстояние проходимое без боли в 3 раза ⁵

* синдром хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза, включая хроническую критическую ишемию нижних конечностей.

Регистрационное удостоверение: № ЛП-000671.

1. При запросе Gene Therapy www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&search_ue&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=SNumber=6&searchGenericType=generics 2. При запросе Therapeutic Angiogenesis www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Item&searchType=ti&taxonomyPath=6&treeNumber=6&searchGenericType=generics 3. Государственный реестр лекарственных средств от 11.11.2011. Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России 4. П.Г.Швальб, А.В.Гавриленко, Р.Е.Калинин, Ю.И.Червяков и соавт. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Клеточная Трансплантология и Тканевая Инженерия. 2011. Том VI, №3. 5. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. и соавт. Результаты применения генералетического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011. Том VI, №4.

- облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004. № 1. С. 7–10.
5. *Burger D. H., Kappetein, Van Bockel J. H.* Breslau A prospective randomized trial comparing vein with A. P. polytetrafluoroethylene in P. J. above-knee femoropopliteal bypass grafting // *Vasc. Surg.* 2000. Vol. 32. P. 278–283.
 6. *Sacoub P., Cambou J. P., Kawnator S.* et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 1. P. 63–70.
 7. *Шагинян А. П.* Отдаленные результаты хирургического лечения синдрома Лериша // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007. № 1. С. 53–59.
 8. *Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A.* et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007. № 33. P. 1–70.
 9. *Гавриленко А. В., Котов А. Э., Муравьева Я. Ю.* Влияние тактических ошибок на результаты хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010. № 1. С. 138–143.
 10. *Hirsch A. T., Haskal Z. J., Hertzner N. R.* et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. № 6. P. 1239–1312.
 11. *Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В.* Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. М.: МИА, 2010. 214 с.
 12. Cilostazol: cilostazol prescribing information. <http://www.drugs.com/pro/cilostazol.html>.
 13. European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC50014067.pdf.
 14. *Girolami B., Bernardi E., Prins M.* et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 1999. № 4. P. 337–345.
 15. *Hood S. C., Moher D., Barber G. G.* Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials // *Сmaj*. 1996. № 8. P. 1053–1059.
 16. *Калинин П. Е.* Коррекция эндотелиальной дисфункции. Saarbrücken, Germany: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. 128 с.
 17. *Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И.* Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. 129 с.
 18. *Швальб П. Г., Калинин П. Е., Пшенников А. С., Сучков И. А.* Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на выработку оксида азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Новости хирургии*. 2011. № 3. С. 77–81.
 19. *Липницкий Е. М., Амосов Г. Г., Морозов К. М.* Применение ритмической пневмокомпрессии для лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007. № 3. С. 22–26.
 20. *Haro J., Acin F., Florez A.* et al. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication // *J. Vasc. and Endovasc. Surg.* 2010. № 4. P. 857–862.
 21. *Калинин П. Е., Пшенников А. С.* Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2011. № 3. С. 12–16.
 22. *Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т.* Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М., 2002. 86 с.
 23. *Григорьев Н. Б., Граник В. Г.* Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
 24. *Flu W. J., van Kuijk J. P., Chonchol* et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients // *J. M. Am. Coll. Cardiol.* 2010. № 23. P. 1922–1929.
 25. *Uhlir O., Dvorak I., Gregor P.* et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial // *J. Card. Fail.* 1997. № 4. P. 271–276.
 26. *Gao Y. S., Nagao T., Bond R. A.* et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991. № 6. P. 964–969.
 27. *Мишалов В. Г., Черняк В. А.* Оклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня? // *Практична ангиология*. 2011. № 1. С. 12–19.
 28. *Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K., Just H.* Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 1546–1550.
 29. *Walker H. A., McGing E., Fisher I.* et al. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance // *J Am Col Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 499–505.
 30. *Gupta R., Tongers J., Losordo D. W.* Human Studies of Angiogenic Gene Therapy // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105. P. 724–736.
 31. *Деев П. В., Григорян А. С., Потапов И. В.* и др. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011. № 2. С. 145–154.
 32. *Baumgartner I., Chronos N., Comerota A.* Local gene transfer and expression following intramuscular administration of FGF-1 plasmid DNA in patients with critical limb ischemia // *Mol. Ther.* 2009. № 5. P. 914–921.
 33. *Nikol S., Baumgartner I., Van Belle E.* Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1 FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia // *Mol. Ther.* 2008. № 5. P. 972–978.
 34. *Rajagopalan S., Mohler E. R. III, Lederman R. J.* Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 1933–1938.
 35. *Belch J., Hiatt W. R., Baumgartner I.* Effect of fibroblast growth factor NV1 FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia // *Lancet*. 2011. № 9781. P. 1929–1937.
 36. *Shigematsu H., Yasuda K., Iwai T.* Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia // *Gene Ther.* 2010. № 9. P. 1152–1161.
 37. *Швальб П. Г., Гавриленко А. В., Калинин П. Е.* и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (2 б-3 фаза клинических испытаний) // *КТТИ*. 2011. № 3. С. 76–83.
 38. *Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Нерсисян Е. Г.* и др. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. № 3. С. 19–27.
 39. *Гавриленко А. В., Воронов Д. А., Константинов Б. А., Бочков Н. П.* Сочетание реконструктивных сосудистых операций с генно-инженерными технологиями стимуляции ангиогенеза: современная стратегия улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008. № 4. С. 49–53.