

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АНГИОГЕНЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Роман Евгеньевич Калинин¹, Игорь Александрович Сучков^{1*},
Александр Сергеевич Пшенников¹, Нина Джансуговна Мжаванадзе¹,
Андрей Александрович Крылов¹, Игорь Леонидович Плакса², Роман Вадимович Деев²

¹Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия;

²Институт стволовых клеток человека, г. Москва, Россия

Поступила 15.04.2016; принята в печать 19.04.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-674

Сочетание периферического атеросклероза и сахарного диабета — тяжёлая патология, характеризующаяся высокими частотой, летальностью и социальной значимостью. Результаты сохранения конечности и отдалённой выживаемости при данной патологии в отдалённом периоде остаются неудовлетворительными, несмотря на все существующие методы лечения. Клинические испытания предыдущих лет доказали эффективность и безопасность использования препарата, представляющего собой плазмидную конструкцию с геном, кодирующим сосудистый эндотелиальный фактор роста, — камбиогенплазида у больных со II–III стадиями заболевания по классификации А.В. Покровского и Фонтейна, которым не было показано хирургическое вмешательство. В статье представлены клинические случаи успешного использования данного препарата для терапевтического ангиогенеза у больных с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом 2-го типа тяжёлого течения. Включение терапевтического ангиогенеза в алгоритмы консервативной терапии перспективно для лечения этой группы больных. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности использования препарата у больных периферическим атеросклерозом на фоне сахарного диабета в отдалённом периоде.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, сахарный диабет, терапевтический ангиогенез, камбиогенплазмид.

EFFICACY OF MEDICATION FOR THERAPEUTIC ANGIOGENESIS IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CRITICAL LIMB ISCHEMIA

R.E. Kalinin¹, I.A. Suchkov¹, A.S. Pshennikov¹, N.D. Mzhavanadze¹, A.A. Krylov¹, I.L. Plaksa², R.V. Deev²

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia;

²Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia

The combination of peripheral atherosclerosis and diabetes mellitus is a severe pathology, characterized by a high rate, mortality and social significance. The results of limb salvage and distant survival in this pathology in a remote period are unsatisfactory in spite of all existing treatment methods. Clinical trials in previous years have shown efficacy and safety of the medication, which is a plasmid construct with the gene encoding vascular endothelial growth factor — kambiogenplasmid, in patients with disease stage II–III according to the A.V. Pokrovsky and Fontaine classification, who were not indicated for surgical treatment. The article presents the clinical cases of successful use of this drug for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia and severe type 2 diabetes mellitus. The inclusion of therapeutic angiogenesis in the conservative treatment algorithms is promising for the treatment of this group of patients. There is a need for further research on the efficacy and safety of the medication in patients with peripheral atherosclerosis and diabetes mellitus in a remote period.

Keywords: atherosclerosis, critical limb ischemia, diabetes mellitus, therapeutic angiogenesis, kambiogenplasmid.

В настоящее время атеросклероз и сахарный диабет (СД) называют «эпидемиями», охватившими цивилизованные страны. Частота атеросклеротического поражения артерий в старших возрастных группах достигает 100% (по данным аутопсий). Так, Clawson и Bell [10] во время 50 000 аутопсий нашли коронарный склероз у 10% мужчин, не страдающих СД, и у 19,5% больных, имевших СД. Согласно этим данным, СД повышает частоту атеросклероза коронарных сосудов почти вдвое (а у женщин эта разница ещё более выражена — 5,8% против 17,4%).

Кроме того, при СД было выявлено увеличение частоты поражения атеросклерозом артерий нижних конечностей в 53 раза при сравнении с пациентами без СД [10]. Атеросклероз и СД — два самостоятельных заболевания, взаимно ухудшающих течение друг друга. Наличие фонового СД у пациентов с атеросклерозом увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 5 раз у мужчин и в 7 раз у женщин, кроме того, в 4 раза увеличивается риск развития заболеваний периферических артерий [7].

Сочетание периферического атеросклероза и СД прогностически неблагоприятно для больных: по данным собственных

наблюдений, количество ампутаций, выполненных в течение 3 лет после установления клинического диагноза критической ишемии нижних конечностей в сочетании с СД, составляет до 62,5% среди больных, получавших консервативное лечение, и 42% в группе пациентов, которым проводили реваскуляризирующие операции.

В структуре всех больных с ампутацией нижних конечностей нетравматического характера больные СД составляют 50–70% [3]. В связи с вышесказанным для данной группы пациентов необходим комплексный подход к диагностике и лечению заболевания с включением в стандартные схемы терапии препаратов, индуцирующих ангиогенез [14].

Терапевтический ангиогенез — направление в лечении тяжёлых форм периферического атеросклероза, заключающееся в стимуляции развития новых сосудов микроциркуляторного русла. Использование терапевтического ангиогенеза в составе комплексной консервативной терапии оправдано при невозможности проведения оперативного вмешательства, а также в комбинации с хирургическим лечением.

Наиболее изученным индуктором образования новых путей коллатерального кровотока к настоящему времени служит сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — от англ. Vascular Endothelial Growth Factor). VEGF представляет собой сигнальный белок, продуцируемый клетками в условиях недостаточного поступления к ним кислорода, стимулирующий клетки эндотелия, которые вызывают рост новых сосудов в месте активации [13].

Первый и единственный зарегистрированный в России геннотерапевтический препарат для ангиогенеза — камбиогенплазмид (неоваскулген®). Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей VEGF под контролем промотора (управляющего участка дезоксирибонуклеиновой кислоты). Препарат успешно применяют у больных с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза с 2011 г. [2].

В данной статье приведено два клинических случая успешного использования камбиогенплазмиды (неоваскулгена®) у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, развившейся вследствие периферического атеросклероза, и СД 2-го типа.

Клинический случай №1

Пациент А. 69 лет поступил в клинику сосудистой хирургии 28.09.2015 с диагнозом «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, IV стадия заболевания слева. Ишемическая болезнь сердца: перманентная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, функциональный класс 3 по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA — от англ. New York Heart Association). Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (неизвестной давности). СД 2-го типа».

Больной поступил с жалобами на боли в нижних конечностях при незначительной физической нагрузке и в состоянии покоя и наличие участков некрозов в 3-м и 4-м межпальцевых промежутках на левой нижней конечности.

При объективном осмотре общее состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Гиперстеническое телосложение. Кожные покровы сухие, без высыпаний. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный. Патологические сердечные шумы не выслушиваются. Артериальное давление 140/90 мм рт.ст. на обеих верхних конечностях, частота сердечных сокращений 82 в минуту. Язык влажный, без налёта. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю рёберной дуги. Селезёнка и почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в пределах нормы. Щитовидная железа не пальпируется. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Локальный статус. Пульсация на общих бедренных артериях отчётливая, ниже — не определяется, на левой нижней конечности в области 3-го и 4-го межпальцевых промежутков имеются участки мацерации кожных покровов с некрозами в 3-й и 4-й межпальцевых складках с переходом на тыл стопы размером 1 и 4 см² соответственно. Степень язвенного дефекта по Вагнеру — 2. Имеет место нагноение данных участков влажного некроза (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид стопы больного при поступлении

Больному проведены лабораторное обследование, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) с определением лодыжечно-плечевого индекса, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий левой нижней конечности с измерением скоростных характеристик кровотока, измерение транскутанного напряжения кислорода (T_{spO_2}).

Результаты обследования.

По данным УЗДС. Слева общая бедренная артерия и глубокая артерия бедра проходимы. Бедренная артерия атеросклеротически изменена, без значимых атеросклеротических бляшек в верхней и средней третях бедра, в нижней трети окклюзирована. Подколенная артерия окклюзирована. По передней большеберцовой артерии в верхней и средней третях кровотоков не определяется, в нижней трети — коллатеральный. По задней большеберцовой артерии кровотоков не определяется, по малоберцовой артерии кровотоков определяется только в дистальной части голени, передняя большеберцовая артерия заполняется через малоберцовую артерию. Скоростные показатели кровотока слева: по передней большеберцовой артерии — индекс периферического сопротивления (R_i) — 0,38; пульсационный индекс (P_i) — 0,49; пиковая систолическая скорость (V_{ps}) — 20,8 см/с; максимальная конечная диастолическая скорость (V_{ed}) — 12,9 см/с; систолодиастолическое соотношение (S/D) — 1,61; усреднённая по времени максимальная скорость кровотока (T_{max}) — 16,1 см/с.

УЗДГ: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) — 0,5 справа/0,5 слева. T_{spO_2} — 35 мм рт.ст.

Из данных лабораторных методов обследования обращает на себя внимание наличие повышения уровня глюкозы капиллярной крови натощак до 7,7 ммоль/л на фоне предписанной эндокринологом антигипергликемической терапии.

Учитывая данные дополнительных методов обследования, по решению сосудистого и эндоваскулярного хирургов реконструктивное вмешательство на артериях нижних конечностей не было показано, поэтому был назначен курс консервативной терапии, в том числе препаратом для терапевтического ангиогенеза — камбиогеинплазмидом (неоваскулген[®]). Также было проведено местное лечение участков некрозов. Препараты группы простагландинов не применяли.

За время госпитализации больной отметил улучшение состояния, снижение болей в покое и ночью. После проведения курса антибиотикотерапии и местного лечения некрозы очистились от нагноения. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение сосудистого хирурга и эндокринолога 1 раз в месяц.

При контрольном визите через 1 мес отмечается положительная динамика со стороны некрозов, гиперемия левой стопы уменьшилась, участки некрозов с признаками краевой эпителизации, некроз в 3-м межпальцевом промежутке поверхностный размером 0,8 см², стадия по Вагнеру — 1. В 4-м межпальцевом промежутке также некроз с тенденцией к заживлению, размер 4 см², стадия по Вагнеру — 2. Больной отмечает улучшение общего состояния и уменьшение болей со стороны левой нижней конечности (рис. 2).

При контрольном осмотре через 3 мес



Рис. 2. Внешний вид стопы больного через 1 мес наблюдения



Рис. 3. Внешний вид стопы больного через 3 мес наблюдения

кожные покровы левой стопы обычной окраски. Некроз в 3-м межпальцевом промежутке полностью эпителизировался. Участок некроза в 4-м межпальцевом промежутке уменьшился до 0,5 см², остаётся точечный дефект кожных покровов с постепенной тенденцией к заживлению. Безболезненное проходимое расстояние составляет порядка 40–50 м, боли в покое и ночью не беспокоят (рис. 3).

Клинический случай №2

Пациентка П. 70 лет обратилась в клинику сосудистой хирургии в июле 2015 г. с диагнозом «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, IV стадия заболевания справа, ПБ стадия заболевания слева. СД 2-го типа, тяжёлое течение. Диабетическая полиневропатия. Ишемическая болезнь сердца:

постинфарктный кардиосклероз (перенесла острый инфаркт миокарда в январе 2015 г.). Стенокардия напряжения, функциональный класс 3. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, функциональный класс 3 по NYHA».

Больная поступила с жалобами на боли в правой голени в покое и при непродолжительной ходьбе, боли в стопе, а также длительно (1 мес) существующий некроз на I пальце правой стопы.

При осмотре состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Гипертенического телосложения. Кожные покровы обычной окраски. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст., пульс



Рис. 4. Внешний вид стопы больной при поступлении

72 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Локальный статус. Пульсация на общих бедренных артериях отчётливая, ниже не определяется, под ногтевым ложем I пальца правой стопы имеется участок сухого некроза с незначительным гнойным отделяемым при надавливании на ногтевую пластинку большого пальца. Площадь некроза 0,05 см². Степень язвенного дефекта по Вагнеру — 1 (рис. 4).

Больной проведено лабораторное обследование, УЗДГ с определением лодыжечно-плечевого индекса, УЗДС артерий левой нижней конечности с измерением скоростных характеристик кровотока, измерение ТсрО₂, аортоартериография.

Результаты обследования.

УЗДС артерий нижних конечностей. Слева — стеноз общей подвздошной артерии до 50%, стеноз бедренной артерии в нижней трети 70%, стеноз задней больше-

берцовой артерии в устье 90%, передняя большеберцовая артерия окклюзирована. Справа — стеноз бедренной артерии в нижней трети 90%, передней и задней большеберцовых артерий 70–90%.

Скоростные показатели кровотока справа: по передней большеберцовой артерии V_{max} — 0,15 м/с, V_{min} — 0,01 м/с, Ri — 0,96, Pi — 1,57, S/D — 25,00, T_{max} — 0,09 м/с; по задней большеберцовой артерии: V_{max} — 0,18 м/с, V_{min} — 0,01 м/с, Ri — 0,97, Pi — 1,40, S/D — 31,00, T_{max} — 0,13 м/с.

УЗДГ: лодыжечно-плечевой индекс 0,27 справа/0,61 слева. ТсрО₂ — 32 мм рт.ст.

При **аортоартериографии** выявлено: слева — стеноз общей подвздошной артерии до 50%, бедренной артерии в нижней трети 70%, задней большеберцовой артерии в устье 90%, сегментарно окклюзирована, передняя большеберцовая артерия окклюзирована; справа — стеноз бедренной артерии в нижней трети 90%, преокклюзия, передней большеберцовой артерии и задней большеберцовой артерии 70–90% (рис. 5).

Пациентке было предложено проведение рентгенэндоваскулярной дилатации и стентирования артерий нижних конечностей справа. Однако больная от оперативного лечения категорически отказалась, поэтому решено провести курс консервативной терапии с включением камбиогенплазмида (неоваскулгена®) и местное лечение участка некроза. Препараты группы простагландинов не применяли.

За время госпитализации: состояние с положительной динамикой, уменьшилось гнойное отделяемое из под ногтевой пластинки I пальца правой стопы, больная отмечает улучшение общего самочувствия и купирование болей по ночам.



Рис. 5. Аортоартериография при поступлении пациентки в стационар



Рис. 6. Внешний вид стопы больной через 1 мес наблюдения

При контрольных визитах через 1 и 3 мес (рис. 6 и 7 соответственно) также отмечается постепенное уменьшение площади некроза, наличие участков краевой эпителизации. Отделяемое из-под ногтевой пластинки отсутствует. Кожные покровы правой стопы обычной окраски. Ночные боли не беспокоят, безболевого проходимое расстояние до 50 м. Субъективные ощущения дискомфорта, связанные с наличием некроза на I пальце правой стопы, также отсутствуют.

Обсуждение

В настоящее время разработано множество методов лечения атеросклероза периферических артерий, включающих развитие новых подходов к реваскуляризирующим операциям, использование рентгенэндоваскулярных методов лечения. Подбираются новые алгоритмы применения фармакологических препаратов для проведения консервативной терапии. Развиваются и совершенствуются методы лечения СД, включая новые группы лекарственных средств (инкретомиметики, глиптины).

В то же время проблема эффективного лечения пациентов с сочетанием атеросклероза и СД остаётся не менее актуальной. Выбор пациентов, подходящих для выполнения оперативного вмешательства, представляется довольно трудной задачей [8]. Проведение реконструктивного вмешательства на артериальном русле в большинстве случаев оказывается либо невозможным, либо неэффективным уже в раннем послеоперационном периоде в связи с сочетанием поражения как магистральных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла [5].



Рис. 7. Внешний вид стопы больной через 3 мес наблюдения

Важный фактор успешно проведённой реваскуляризации — наличие адекватных «путей оттока», то есть состояния периферического русла ниже наложения дистального анастомоза [9]. Прямые шунтирующие операции можно выполнить только у 41,8% пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне СД. Дистальные шунтирования (бедренно-подколенные и бедренно-берцовые) составляют 56%, при этом тромбоз зоны реконструкции достигает 41% в течение года. Частота высоких ампутаций составляет 20,4%, а летальность в послеоперационном периоде — 3,2% [4].

Использование указанных ранее методов хирургического лечения не является перспективным в ряде случаев: более половины пациентов с тяжёлым поражением периферического артериального русла неоперабельны и обречены на выполнение высоких ампутаций — на уровне бедра [12]. В связи с вышеизложенным у пациентов с периферическим атеросклерозом и СД особое место занимает использование консервативной терапии — порой единственного возможного метода сохранения нижней конечности и улучшения качества жизни [11].

Эффективность при лечении критической ишемии нижних конечностей доказана только для производных простагландинов (простаноидов) [6]. Простагландины уменьшают активацию тромбоцитов и лейкоцитов и оказывают протективное воздействие на эндотелий, что может оказывать благоприятное влияние при лечении критической ишемии нижних конечностей (TASC II, 2007). В России используются препараты простагландина E [алпростадил (вазапростан, алпростан)], а также синтети-

ческие аналоги простаглицина (илопрост) [1]. Применение сосудорасширяющих препаратов остаётся дискуссионным в связи с развитием синдрома обкрадывания и направлением кровотока в изначально не ишемизированные участки тканей. Однако, несмотря на существующие препараты, морбидность и летальность у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и СД остаются крайне высокими.

ВЫВОДЫ

1. В связи с воздействием на новый механизм активизации кровообращения включение терапевтического ангиогенеза в алгоритмы консервативной терапии перспективно для лечения данной группы больных.

2. В приведённом клиническом примере продемонстрированы успешные случаи применения камбиогенплазмида (неоваскулгена®) у больных с дистальным типом поражения и невозможностью выполнения оперативного вмешательства в краткосрочном периоде.

3. В то же время необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности использования препарата у больных периферическим атеросклерозом на фоне сахарного диабета в отдалённом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лоиков Д.А. Хирургическое лечение критической ишемии конечностей у больных сахарным диабетом. *Анн. хир.* 2012; (2): 10–15. [Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Loikov D.A. Surgical treatment of critical lower limb ischemia in diabetic patients. *Annali khirurgii.* 2012; (2): 10–15. (In Russ.)]
2. Деев Р.В., Мжавандзе Н.Д. Влияние генотерапевтического индуктора неангиогенеза pVEGF165 на показатели макро- и микрогемодинамики у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Наука молодых — Eruditio Juvenium.* 2014; (1): 68–73. [Deev R.V., Mzhavanadze N.D. Parameters of macroand microhemodynamics in patients with atherosclerotic chronic lower limb ischemia after gene therapy with pVEGF165. *Nauka molodykh — Eruditio Juvenium.* 2014; (1): 68–73. (In Russ.)]
3. Дибиров М.Д., Дибиров А.А., Гаджимуратов Р.У. и др. Дистальные реконструкции при критической ишемии нижних конечностей у больных старших возрастных групп. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2009; (1): 49–52. [Dibirov M.D., Dibirov A.A., Gadzhimuradov R.U. et al. Distal reconstructions under critical lower limb ischemia in elderly patients. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2009; (1): 49–52. (In Russ.)]
4. Дибиров М.Д., Брискин Б.С., Хамитов Ф.Ф. и др. Роль реконструктивных сосудистых операций у

больных диабетической ангиопатией. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2009; (2): 59–63. [Dibirov M.D., Briskin B.S., Khamitov F.F. et al. Role of reconstructive vascular surgery in patients with diabetic angiopathy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2009; (2): 59–63. (In Russ.)]

5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Жеребятъева С.Р., Пшенников А.С. *Операции на сосудах.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 120 с. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Zherebyat'eva S.R., Pshennikov A.S. *Operatsii na sosudakh.* (Vascular surgery.) Moscow: GEOTAR-Media. 2015; 120 p. (In Russ.)]

6. Мизаушев Б.А., Логвина О.Е., Батов А.З. и др. Вазопростан в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2008; 14 (2): 32–36. [Mizaushev B.A., Logvina O.E., Batov A.Z. et al. Vasaprostan in treatment of chronic ischaemia of the lower limbs in patients with diabetes mellitus. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2008; 14 (2): 32–36. (In Russ.)]

7. Перцева Н.О. Состояние эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертонией в условиях хорошей компенсации гипергликемии. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2014; (4): 88–92. [Pertseva N.O. Endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2 with arterial hypertension in good compensation of hyperglycemia. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2014; (4): 88–92. (In Russ.)]

8. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Хараров А.Ф. Возможности сохранения нижней конечности при критической ишемии у больных сахарным диабетом. *Сахарн. диабет.* 2002; (4): 28–32. [Pokrovskiy A.V., Dan V.N., Chupin A.V., Khararov A.F. Possibilities to save the lower limb in a critical ischemia in patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet.* 2002; (4): 28–32. (In Russ.)]

9. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Артериализация венозного кровотока стопы в спасении конечности от ампутации у больных облитерирующим тромбангитом с окклюзией артерий голени и стопы при критической ишемии. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2000; 6 (4): 86–99. [Pokrovskiy A.V., Dan V.N., Chupin A.V. Arterialization of foot venous blood flow in saving limb from amputation in patients with thromboangiitis obliterans with occlusion of the arteries of the leg and foot at a critical ischemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2000; 6 (4): 86–99. (In Russ.)]

10. Clawson B.J., Bell E.T. Incidence of fatal coronary disease in nondiabetic and in diabetic persons. *Arch. Pathol. (Chic.).* 1949; 48 (2): 105. PubMed PMID: 18135506.

11. Ito W.D., Arras M., Scholz D. et al. Angiogenesis but not collateral growth is associated with ischaemia after femoral artery occlusion. *Am. J. Physiol.* 1997; (273): 1255–1265.

12. Rachael O.F., Robert J.H. Management of critical limb ischemia in the patient with diabetes. *J. Cardiovasc. Surg.* 2016; 57 (2): 273–281.

13. Salgado R., Benoy I., Bogers J. et al. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional study. *Angiogenesis.* 2001; (4): 37–43.

14. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992; (359): 843–845.