



© К.А. Корейба, И.В. Ключкин, Р.И. Фатыхов., А.В. Шарафутдинов, А.Р. Минабутдинов, 2014
УДК 617.586-002.44-02:616.379-008.64

ИНФУЗИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ГЕНТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

КОНСТАНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ КОРЕЙБА, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-927-412-87-03, e-mail: korejba_k@mail.ru

РУСЛАН ИЛЬГИЗАРОВИЧ ФАТЫХОВ, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-927-400-02-95, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ КЛЮШКИН, докт. мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-919-624-96-40, e-mail: hirurgivan@rambler.ru

АРТУР ВАЗИХОВИЧ ШАРАФУТДИНОВ, врач-хирург отделения гнойно-септической хирургии ГКБ №5 МЗ РТ, Казань, ординатор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-927-415-85-49, e-mail: arthur.shara@mail.ru

АЙДАР РАМИЛЕВИЧ МИНАБУТДИНОВ, врач-хирург Центра «Диабетическая стопа» г. Казани, ординатор кафедры хирургических болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-965-589-88-91, e-mail: aidocor@mail.ru

Реферат. Синдром диабетической стопы — одно из грозных поздних осложнений сахарного диабета. *Цель исследования* — оценить влияние инфузионной терапии в сочетании с введением однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид pCMV-VEGF 165 на динамику ангиогенеза и течение раневого процесса у больных с синдромом диабетической стопы нейроишемической формы с уровнем поражения W_{3-4} и диабетической ангиопатией в виде ХАН IIIб—IVа стадии. Выработать современные высокотехнологичные подходы в терапии больных с синдромом диабетической стопы, позволяющие снизить количество высоких (надколенных) ампутиаций нижних конечностей и улучшить качество жизни больных. *Материал и методы.* 5 больных с синдромом диабетической стопы с уровнем поражения W_{3-4} и диабетической ангиопатией, ХАН IIIб—IVа стадии нейроишемической формы, которым произведено введение однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид pCMV-VEGF 165 на фоне инфузионной терапии. *Результаты и их обсуждение.* Практически обоснованы целесообразность и эффективность инфузионной поддержки при применении однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид pCMV-VEGF 165. *Заключение.* Доказана и установлена эффективность инфузионной терапии с введением однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид pCMV-VEGF 165 при лечении пациентов с синдромом диабетической стопы (классификация по Вагнеру 3—4).

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, современные подходы в лечении, инфузионная терапия.

INFUSION SUPPORT AND GENE-THERAPY TECHNOLOGY IN TREATMENT OF DIABETIC FOOT

KONSTANTIN A. KOREYBA, MD, PhD, Department of General Surgery of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia, tel. 8-927-412-87-03, e-mail: korejba_k@mail.ru

RUSLAN I. FATYHOV, MD, Assistant, Department of General Surgery of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia, tel. 8-927-400-02-95, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

IVAN V. KLYUSHKIN, MD, Professor, Department of General Surgery of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia, tel. 8-919-624-96-40, e-mail: hirurgivan@rambler.ru

ARTUR V. SHARAFUTDINOV, doctors surgery Department of purulent-septic surgery CKH № 5 of the Ministry of Health of Russia, Kazan, resident Department of General Surgery of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia, tel. 8-927-415-85-49, e-mail: arthur.shara@mail.ru

AYDAR R. MINABUTDINOV, surgeon center «Diabetic Foot», Kazan, Russia, resident chair of surgical diseases № 2 of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia, tel. 8-965-589-88-91, e-mail: aidocor@mail.ru

Abstract. Syndrome of diabetic foot is one of terrible late complications of diabetes. Aim: to estimate influence of infusion therapy in combination with introduction of single cassette high purity supercoiled form of pCMV-VEGF165 plasmids on angiogenesis dynamics and the course of wound process in patients with neuroischemic diabetic foot with level of defeat of W_{3-4} and a diabetic angiopathy with chronic arterial insufficiency IIIb—IVa. To develop modern high-technology approaches of therapy of patients with diabetic foot, allowing to reduce rate of high (superpatellar) amputations of lower extremities and to improve quality of life. Materials and methods. There were observed 5 patients with: a syndrome of diabetic foot, W_{3-4} level of defeat, a diabetic angiopathy, chronic arterial insufficiency IIIb-IVa in stage of a neuroischemic form. Patients received single cassette high purity supercoiled form of pCMV-VEGF 165 plasmids against infusion therapy.

Results and discussion. We almost proved feasibility and efficiency of infusion support in case of application the single cassette high purity supercoiled form of pCMV-VEGF165 plasmids. Conclusion. Efficiency of infusion therapy with introduction the single cassette high purity supercoiled form of pCMV-VEGF165 plasmids is proved and is established effectively in case of treatment of patients with a syndrome of diabetic foot (classification by Wagner 3—4).

Key words: diabetic foot, modern high-tech approach in the treatment, infusion therapy.

По данным Международной диабетической федерации (IDF) в мире на 2012 г. насчитывалось 371 млн больных сахарным диабетом. Их число увеличивается с каждым годом на 3—5% [1, 6]. Соответственно растут и осложнения, вызванные этим заболеванием. Наиболее опасным для жизни поздним осложнением сахарного диабета является развитие синдрома диабетической стопы. 30—60% случаев высокой (надколенной) ампутации при данной патологии приводят к летальному исходу в течение 1 года после операции. Ввиду наличия тяжелой сердечно-сосудистой патологии и поражения дистальных отделов сосудистого русла 30—40% больным невозможно проведение реконструктивных сосудистых операций [2, 4].

На базе Центра «Диабетическая стопа» г. Казани с 2013 г. начато клиническое применение однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). На данный момент пролечено 5 пациентов (3 женщины и 2 мужчины) в возрасте от 53 до 64 лет с синдромом диабетической стопы, с уровнем поражения W_{3-4} (по классификации Вагнера), диабетической ангиопатией, ХАН IIIб—IVа стадии (по классификации Фонтейна—А.В. Покровского), нейроишемической формы [3, 5].

Оценка состояния магистрального и микроциркуляторного кровоснабжения нижних конечностей осуществлялась лучевыми методами исследования: цветное дуплексное сканирование и ангиография артерий нижних конечностей, дополняемые ультразвуковой эластографией, эластометрией сдвиговой волны. Достоверно установлена окклюзия передней большеберцовой и задней большеберцовой артерий, с участками стенозов подколенной артерии до 50—70% и бедренной артерии до 50%. Показатели микроциркуляторного кровоснабжения мягких тканей нижних конечностей свидетельствовали о развитой коллатеральной сети на бедре и голени, что выражалось в сохранении параметров в пределах установленной нормы. На стопе в проекции головок плюсневых костей регистрировались критически малые данные модуля упругости Юнга.

Реконструктивное оперативное вмешательство на магистральных артериях конечностей было технически невозможно (все больные консультированы ангиохирургом и рентгеноангиохирургом) ввиду окклюзии дистального артериального русла у 3 больных; 2 больным отказано ввиду тяжелой сердечно-сосудистой патологии (острый инфаркт миокарда в анамнезе, распространенный постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность IIб—IIIа ст.). Данные больные проходили лечение на базе Центра «Диабетическая стопа» г. Казани, где им проведено введение однокассетной плазмид pCMV-VEGF 165 на фоне комплексной инфузионной терапии:

• Простагландин E_1 (вазапростан) 60 мг на 250,0 мл раствора NaCl 0,9% внутривенно (в/в) медленно, капельно в течение 2—4 ч (в течение 10 дней).

• Производные тиоктовой кислоты (октолипен) 600 мг на 200,0 мл раствора NaCl 0,9% в/в медленно, капельно.

• Витамины B_1 , B_6 2,0 мл в/в в 0,9% растворе NaCl.

• Сулодексид (гепариноид) по 600 ЛЕ на 200,0 мл раствора NaCl 0,9% в/в медленно, капельно, с 11-го дня после прекращения введения простагландинов E_1 до 14 дней.

После данной инфузионной подготовки всем больным было проведено введение однокассетной плазмиды pCMV-VEGF165 1,2 мг на уровне средней и нижней трети голени внутримышечно 6 вколами в шахматном порядке. Каких-либо побочных действий препарата отмечено не было. Повторное введение однокассетной плазмиды проводилось на 15-е сут в дозе 1,2 мг.

Оценка эффективности лечения: у 1 больного дефект кожи и мягких тканей уменьшился на 25% (30-е сут от начала лечения); у 3 больных отмечалась отграничение гангренозного процесса; у 4 больных уменьшились боли в области стоп на 2 пункта по эвалюативной шкале (20-й подкласс) болевого опросника Мак-Гилла. Контрольный осмотр больных проводился на 90-е сут от начала заболевания. У всех больных без исключения отмечалась положительная динамика: у 1 больного дефект кожи и мягких тканей полностью эпителизировался; у 3 больных глубина дефекта тканей стопы значительно уменьшилась, перейдя в стадию W_1 из стадии W_{3-4} , у 1 больного проведена экзартикуляция 1-го пальца стопы, заживление послеоперационной раны первичным натяжением. У больных данной группы достоверно уменьшились боли в нижних конечностях, дистанция безболевого ходьбы увеличилась от 50 до 200 м.

При применении данного препарата каких-либо побочных реакция и осложнений не было.

Клинический пример.

Пациентка Ф., 72 года, поступила в Городской центр «Диабетическая стопа» с диагнозом: сахарный диабет II типа, тяжелое течение, субкомпенсация. Синдром диабетической стопы W_3 , трофическая язва III пальца правой стопы. Диабетическая ангиопатия. ХАН 4-й стадии правой нижней конечности. Критическая ишемия нижней конечности справа. Диабетическая полинейропатия. Диабетическая нефропатия. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, ФК III. Нарушение ритма по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса. Гипертоническая болезнь III стадии. Риск 4. Гипертрофия левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность 2А. ФК II.

В условиях ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан была выполнена ангиография артерий правой нижней конечности.

Протокол ангиографического исследования. Глубокая бедренная, поверхностная бедренная артерии проходимы, атеросклеротические включения отсутствуют. Визуализируется неровность контуров поверхностной бедренной артерии. На уровне подколенной артерии — окклюзия проксимального отдела, в постокклюзионном сегменте наблюдается ток контраста за счет коллатеральной сети. В задней большеберцовой артерии — ок-

клюзия от устья, в передней большеберцовой и малоберцовой артериях — окклюзия от проксимального отдела. Фрагментарное контрастирование дистального отдела передней большеберцовой артерии осуществляется за счет коллатералей. **Заключение.** Реконструктивное оперативное вмешательство на магистральных артериях правой нижней конечности невозможно ввиду окклюзии дистального артериального русла (рис. 1).

Данной больной было произведено 2-кратное введение однокассетной плазмид pCMV-VEGF165 08.05.14 г. и 22.05.14 г. на фоне комплексной инфузионной терапии (рис. 2).

Данные ультразвуковой доплерографии артерий правой нижней конечности от 07.05.2014 г. представлены в табл. 1.

Заключение. Ультразвуковые признаки атеросклероза сосудов нижних конечностей. Диабетическая ангиопатия. Стенозы общей бедренной и поверхностной бедренной артерий. Питание дистального сегмента нижней конечности за счет коллатеральной сети.

Ультразвуковая эластография, эластометрия сдвиговой волны (от 07.05.2014 г.). Диаметр Q-box от 0,5 до 1,0. Зона фокусировки не более 10—70 мм. Графическая картограмма характеризовалась синей цветовой гаммой. Показания тканевой ультразвуковой эластографии, эластометрии сдвиговой волны в пределах 3,12 кПа (норма) на бедре, на голени верхняя треть 1,5 кПа (норма), нижняя треть 2,2 кПа (повышение) и 2,1 кПа (повышение) на стопе. Данные параметры



Рис. 1. Больная Ф., 72 года, перед началом терапии (07.05.14 г.)



Рис. 2. Больная Ф., 72 года, после 2-кратного введения однокассетной плазмид pCMV-VEGF165 на фоне комплексной инфузионной терапии (30-е сут от начала терапии)

Таблица 1

Показатели ультразвуковой доплерографии артерий правой нижней конечности

Артерии	ЛСК, см/с	% стеноза	Тип кровотока	IR	IP
Общая бедренная артерия	97	30	Магистрально измененный	1,0	4,44
Поверхностная бедренная артерия на уровне нижней трети	72	45	Магистрально измененный	1,0	4,19
Глубокая артерия бедра	106	Окклюзия	Магистрально измененный	1,0	4,65
Подколенная артерия	21,5		Коллатеральный	0,13	0,65
Заднетибиальная артерия	25		Коллатеральный	0,67	1,19
Переднетибиальная артерия	36		Коллатеральный	0,46	0,64
Артерия тыла стопы	13			0,41	0,50

Примечание: IR — индекс резистивности; IP — индекс пульсативности.

подтверждают факт наличия критической ишемии на стопе, выражающейся в локальном увеличении упругости мягких тканей, однако топографическая граница ишемии располагается выше, на уровне нижней трети голени.

Данные ультразвуковой доплерографии артерий правой нижней конечности в динамике приведены в табл. 2 (07.08.2014 г.)

Заключение. Ультразвуковые признаки атеросклероза сосудов нижних конечностей. Диабетическая ангиопатия. Окклюзия нижней трети поверхностной бедренной артерии с восстановлением коллатерального кровотока в подколенной артерии.

Ультразвуковая эластография, эластометрия сдвиговой волны (от 07.08.2014 г.). Диаметр Q-box от 0,5 до 1,0. Зона фокусировки не более 10—70 мм. Регистрация модуля упругости Юнга. На бедре параметры в пределах нормы — 2,4 кПа, вдоль всей голени регистрируется резкий подъем показателей до 3,1 кПа, что свидетельствует об активном усилении трофики на уровне микроциркуляции. На стопе

показатели упругости снижены до 1,7 кПа. Данные критерии демонстрируют об уменьшении трофических явлений, что клинически может выражаться в уменьшении отека мягких тканей, купировании клиники воспалительного процесса, формировании неососудистого звена.

Показатели крови и мочи отражены в табл. 3, 4, 5.

Мичиганский опросник для скрининга нейропатии:

- сумма баллов перед началом терапии — 12;
- сумма баллов на 30-е сут от начала терапии — 11;
- сумма баллов на 90-е сут от начала терапии — 8.

Дистанция безболевого ходьбы:

- перед началом терапии — 10—20 м;
- на 30-е сут от начала терапии — 50—60 м;
- на 90-е сут от начала терапии — 150—170 м.

Выводы. Применение комплексной инфузионной терапии с введением однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид rCMV-VEGF165 у больных с синдромом диабетической стопы с уровнем поражения W_{3-4} , диабетической

Таблица 2

Показатели ультразвуковой доплерографии артерий правой нижней конечности

Артерии	ЛСК, см/с	% стеноза	Тип кровотока	IR	IP
Общая бедренная артерия	96	30	Магистрально измененный	1,03	6,22
Поверхностная бедренная артерия на уровне нижней трети	74 —	45 Окклюзия	Магистрально измененный	1,03	3,72
Глубокая артерия бедра	81		Магистрально измененный	1,01	5,6
Подколенная артерия	21,5		Коллатеральный	0,13	0,65
Заднетибиальная артерия	19		Коллатеральный	0,53	0,75
Переднетибиальная артерия	36		Коллатеральный	0,51	0,70

Примечание: IR — индекс резистивности; IP — индекс пульсативности.

Таблица 3

Морфологическое исследование крови

Дата	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Н. палочко-ядерные, %	Н. сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	СОЭ
07.05	132	5,0	11	60	5	0	4	20	40
23.05	132	5,4	9	60	3	0	7	21	31
07.08	136	6,4	8	62	4	0	7	19	22

Таблица 4

Исследование мочи

Дата	Уд. вес	Белок	Сахар	Эпителий	Эритроциты	Лейкоциты
07.05	м/м	0,33	—	10—12	—	2—3
23.05	1012	0,033	—	10—12	—	10—12
07.08	1012	0,66	—	1—2	—	3—4

Таблица 5

Биохимический анализ крови

Показатель	07.05.14	23.05.14	07.08.14
Мочевина, мм/л	9,9	11,0	10,9
Общий белок, г/л	72	76	68
Билирубин общий, мкм/л	14	14	14
Билирубин прямой, мкм/л	2	2	2
Билирубин не прямой, мкм/л	12	12	12
Холестерин, мкм/л	6,2	5,4	4,7
АЛТ, Ед/л	24,3	28,5	14,6
АСТ, Ед/л	17,6	18,7	15,7
Глюкоза, моль/л	8,4	6,0	5,8
Креатинин, ммоль/л	142	136	124



Рис. 3. Больная Ф., 72 года, после 2-кратного введения однокассетной плазмид рСМV-VEGF165 на фоне комплексной инфузионной терапии (90-е сут от начала терапии)

ангиопатией, ХАН IIIБ—IVа стадии, нейроишемической формы показало:

1. Уменьшение интенсивности болей в области стоп по эвалюативной шкале (20-й подкласс) болевого опросника Мак-Гилла.
2. Увеличение дистанции безболевого ходьбы от 50 до 200 м.
3. Уменьшение площади и глубины дефектов тканей.
4. Сохранение функционально активной нижней конечности. Данная методика позволяет применить принцип ткане- и органосохранения у больных с тяжелыми формами синдрома диабетической стопы (рис. 3).

Таким образом на данный момент установлено, что комплексная инфузионная терапия с введением однокассетной высокоочищенной сверхскрученной формы плазмид рСМV-VEGF165 эффективно при лечении больных с синдромом диабетической стопы W_{3-4} диабетической ангиопатии, ХАН IIIБ—IVа стадии, нейроишемической формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кательницкий, И.И. Первый опыт количественной оценки результатов терапевтического ангиогенеза / И.И. Кательницкий, Г.А. Алексеева // КТТИ. — 2012. — № 6. — С.83—85.
2. Ключкин, И.В. Оценка эффективности консервативной терапии синдрома диабетической стопы / И.В. Ключкин, Р.И. Фатыхов, К.А. Корейба // Сахарный диабет и хирургические инфекции: материалы Междунар. науч.-практ. конгр., посвящ. 40-летию со дня основания в институте хирургии им. А.В. Вишневского отдела ран и раневых инфекций. — М., 2013. — С.150.
3. Ключкин, И.В. Формирование схемы инфузионной терапии при синдроме диабетической стопы / И.В. Ключкин, К.А. Корейба, Р.И. Фатыхов // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2013. — № 2. — С.38—40.
4. Корейба, К.А. Генотерапевтические технологии в коррекции ангиогенеза при синдроме диабетической стопы / К.А. Корейба, А.В. Шарифутдинов // Современные направления развития медицины-2014: Междунар. науч.-практ. конф.: сб. ст. — Брянск, 2014. — С.12—15.
5. Староверов, И.Н. Первый опыт лечения генотерапевтическим препаратом больных при сочетании атеросклероза и диабетической ангиопатии нижних конечностей / И.Н. Староверов, Ю.В. Червяков, О.М. Лончакова, О.Н. Власенко // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы: V Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию Казан. гос. мед. ун-та. — Казань, 2013. — С.89—91.

6. Швальб, П.Г. Безопасность и краткосрочная эффективность генотерапевтического препарата у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, С.В. Грязнов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2011. — № 4. — С.61—66.

REFERENCES

1. Katel'nickii, I.I. Pervyi opyt kolichestvennoy ocenki rezul'tatov terapevticheskogo angiogeneza [First experience of a quantitative assessment of results of a therapeutic angiogenesis] / I.I. Katel'nickii, G.A. Alekseeva // KTTI. — 2012. — № 6. — S.83—85.
2. Klyushkin, I.V. Ocenka effektivnosti konservativnoy terapii sindroma diabeticheskoy stopy [Efficiency evaluation of conservative therapy of a syndrome of diabetic foot] / I.V. Klyushkin, R.I. Fatyhov, K.A. Koreiba // Saharnyi diabet i hirurgicheskie infekcii: materialy Mezhdunar. nauch.-prakt. kongr., posvyasch. 40-letiyu so dnya osnovaniya v institute hirurgii im. A.V. Vishnevskogo otdela ran i ranevykh infekcii. — M., 2013. — S.150.
3. Klyushkin, I.V. Formirovaniye shemy infuzionnoy terapii pri sindrome diabeticheskoy stopy [Forming of the scheme of infusional therapy in case of a syndrome of diabetic foot] / I.V. Klyushkin, K.A. Koreiba, R.I. Fatyhov // Obschestvennoye zdorov'e i zdavoohraneniye. — 2013. — № 2. — S.38—40.
4. Koreiba, K.A. Genterapevticheskiye tehnologii v korrekcii angiogeneza pri sindrome diabeticheskoy stopy [Genterapevticheskiye's of technology in correction of an angiogenesis in case of a syndrome of diabetic foot] / K.A. Koreiba, A.V. SHarifutdinov // Sovremennyye napravleniya razvitiya mediciny-2014: Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.: sb. st. — Bryansk, 2014. — S.12—15.
5. Staroverov, I.N. Pervyi opyt lecheniya genterapevticheskim preparatom bol'nykh pri sochetanii ateroskleroza i diabeticheskoy angiopatii nizhnih konechnostey [The first experience of treatment by a genterapevtik preparation of patients in case of a combination of atherosclerosis and a diabetic angiopathy lower extremity] / I.N. Staroverov, YU.V. CHervyakov, O.M. Lonchakova, O.N. Vlasenko // Aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki sindroma diabeticheskoy stopy: V Vseros. nauch.-prakt. konf., posvyasch. 200-letiyu Kazan. gos. med. un-ta. — Kazan', 2013. — S.89—91.
6. Shval'b, P.G. Bezopasnost' i kratkosrochnaya effektivnost' genoterapevticheskogo preparata u pacientov s hronicheskoy ishemiyei nizhnih konechnostey [Bezopasnost and short-term efficiency of a genoterapevtik preparation at patients with chronic ischemia lower extremity] / P.G. SHval'b, R.E. Kalinin, S.V. Gryaznov // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. — 2011. — № 4. — S.61—66.

Поступила 27.08.2014