

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.147.22-007.64-089

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*А.В. Гавриленко<sup>\*1,2</sup>, Д.А. Воронов<sup>1,2</sup>, А.Э. Котов<sup>1</sup>, Д.А. Лоиков<sup>2</sup>*<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, 119874, Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, 119991, Москва, Российская Федерация

Особенностью поражения артериального русла у больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом является дистальный характер поражения. Это зачастую не позволяет выполнить у данной категории больных оперативные вмешательства, направленные на сохранение конечности. Пациенты с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом становятся неоперабельными. Однако продолжается поиск новых методик для сохранения конечности и, возможно, перспективным является применение генных методик стимуляции ангиогенеза наряду с хирургическим лечением и комплексной консервативной терапией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; генная инженерия; реваскуляризация.

## COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA AND DIABETES MELLITUS

*A.V. Gavrilenko<sup>1,2</sup>, D.A. Voronov<sup>1,2</sup>, A.E. Kotov<sup>1</sup>, D.A. Loikov<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Petrovskiy Russian Scientific Center for Surgery Russian Academy of Medical Sciences, 119874, Moscow, Russian Federation;<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Feature of changes in the arterial system of patients with critical limb ischemia and diabetes is the distal nature of the lesion. This often can not allow to make a surgical interventions aimed at saving the limb. Patients with critical limb ischemia and diabetes become "inoperable". However, the search for new methods to save limbs and possible positive outcome lies in the application of genetic techniques for stimulating angiogenesis in addition to surgery and complex conservative therapy.

**Key words:** diabetes; genetic engineering; revascularization.

В настоящее время хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей (КИНК) у больных сахарным диабетом (СД) остается актуальной проблемой. Лечение данной категории больных представляет определенные трудности, которые чаще всего связаны с многоуровневым и дистальным поражением артерий нижних конечностей, наличием тяжелой сопутствующей патологии.

По данным IDF (*International Diabetes Federation*), распространенность СД среди взрослых (20–79 лет) в среднем составляет 5,1% (из них 90% приходится на долю СД II) [1]. К 2025 г. сахарным диабетом может страдать уже 380 млн человек, или 7% взрослого населения Земли [2]. Около 10% пожилых больных сахарным диабетом имеют язву или гангрену на стопе. В структуре язв при синдроме диабетической стопы 48% являются нейроишемическими и 7% — ишемическими [3]. Таким образом, 55% язв у больных сахарным диабетом разви-

ваются на фоне критической ишемии нижних конечностей. По данным международных рекомендаций TASC II, частота критической ишемии нижних конечностей составляет 500–1000 случаев на 1 млн населения в год [4, 5]. В структуре заболеваемости критической ишемией нижних конечностей доля лиц пожилого и старческого возраста равняется 80% [6, 7]

Хирургическое лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета остается весьма сложной клинической ситуацией для хирургов. Чаще всего в 80% случаев пациенты становятся неоперабельными и обречены на выполнение высоких ампутаций на уровне бедра [4, 6, 8]. Поэтому поиск методик для сохранения конечности у данной категории больных является предметом постоянного углубленного исследования. Ряд авторов отмечает, что в настоящее время имеется недостаточный арсенал средств в лечении пациентов с критической ишемией ниж-

\*Гавриленко Александр Васильевич, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, зав. отделением хирургии сосудов. 119874, Москва, Абрикосовский пер., д. 2. E-mail: nadeem@yandex.ru

них конечностей, необходимы новые способы лечения. Возможно, положительный результат кроется в разработке генных технологий [9]. В мировой литературе можно встретить множество исследований по применению генных методов стимуляции ангиогенеза при лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей [1, 10, 11].

Разработка новых инновационных методов лечения больных с КИНК, основанных, в частности, на генно-инженерных методах стимуляции ангиогенеза, позволит вывести проблему лечения этой сложной категории пациентов на принципиально новый уровень [12].

Цель исследования — оценить результаты комплексного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом.

### Материал и методы

В работе проанализированы результаты лечения 144 пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом, находившихся на лечении в отделении хирургии сосудов РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН, из них 92 (63,9%) мужчины, 52 (36,1%) женщины. Сахарный диабет I типа встречался у 8 пациентов (5,6%), II типа — у 136 (94,4%) пациентов.

Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа — 102 (70,8%) пациента, которым выполнены

оперативные вмешательства (прямые и непрямые методы реваскуляризации нижних конечностей), 2-я группа — 42 (29,2%) пациента, которым проводилась консервативная терапия. В предоперационном периоде оценивалось состояние артериального русла нижних конечностей (дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, КТ-ангиография артерий нижних конечностей), выполнялась коррекция сахара в крови и лечение сопутствующей патологии.

Оценка показателей динамики безболевого ходьбы и максимальной дистанции безболевого ходьбы осуществлялась по показателям, полученным при проведении тредмил-теста (дорожка Burdik, наклон 0°, скорость 1,5 км/ч).

*Характеристика 1-й группы больных (n=102, или 70,8%).* Группа была разделена на две подгруппы: в подгруппу 1а вошли 77 (75,5%) пациентов, которым выполнялись прямые методы реваскуляризации, а в подгруппу 1б — 25 (24,5%) пациентов, которым выполнялись непрямые методы реваскуляризации (табл. 1).

*Характеристика 2-й группы больных.* Во 2-ю группу вошли 42 (29,2%) пациента, которым проводилась комплексная консервативная терапия, направленная на улучшение реологии крови и микроциркуляции, противовоспалительная и антибактериальная терапия, коррекция сахара крови.

Оценка результатов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов

Таблица 1

Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Число пациентов	%
<i>Группа 1а (прямые методы реваскуляризации):</i>		
бифуркационное аортобедренное шунтирование	13	16,9
аорто-глубокобедренное шунтирование	3	3,9
подвздошно-бедренное шунтирование	6	7,8
профундопластика с эндартерэктомией из бедренных артерий	17	22,1
бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава:	19	24,7
синтетическим протезом	17	—
аутовеной по методике <i>in situ</i>	1	—
реверсированной аутовеной	1	—
бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава:	13	16,9
синтетическим протезом	3	—
аутовеной по методике <i>in situ</i>	6	—
реверсированной аутовеной	4	—
бедренно-тибиальное шунтирование:	6	7,8%
синтетическим протезом	2	—
аутовеной по методике <i>in situ</i>	2	—
реверсированной аутовеной	2	—
<i>Группа 1б (непрямые методы реваскуляризации):</i>		
артериализация венозного кровотока стопы и голени	13	52
поясничная симпатэктомия	4	16
реваскуляризирующая остеотрепанация	5	20
артериолиз, периаартериальная симпатэктомия	3	12

1-й и 2-й группы осуществлялась по динамике дистанции безболевого ходьбы, сохранности конечности, летальности.

**Характеристика группы пациентов, которым применялись генные методы стимуляции ангиогенеза (группы 1 и 2).** Из общего числа пациентов, вошедших в исследование, отдельно выбраны и проанализированы результаты лечения 47 (32,6%) человек. Все пациенты имели диагноз критической ишемии нижних конечностей (III–IV ст. по классификации Фонтейна–Покровского) и сахарный диабет различной степени компенсации и тяжести. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с наличием тяжелого гнойно-некротического поражения стоп и голени.

Данная группа пациентов была разделена на 2 группы и каждая, в свою очередь, на 2 подгруппы: в группе 1а ( $n=22$ , или 46,8%) применялись прямые и непрямые методы реваскуляризации, в группе 1б ( $n=7$ , или 14,9%) наряду с реваскуляризирующими операциями использовалась генно-инженерная технология стимуляции ангиогенеза; в группе 2а ( $n=13$ , или 27,7%) проводилась консервативная терапия; в группе 2б ( $n=5$ , или 10,6%) в дополнение к консервативной терапии применялись генно-инженерные методики стимуляции ангиогенеза.

Для стимуляции ангиогенеза в группах 1б и 2б использовались генно-инженерные рекомбинантные конструкции с генами фактора роста эндотелия сосудов и ангиогенина (*VEGF+Ang*). Генно-инженерные конструкции вводились в виде раствора путем внутримышечных инъекций по медиальной, латеральной и задней поверхностям средней трети голени ишемизированной конечности. Количество выполненных инъекций одновременно составляло от 3 до 5, объем раствора, вводимого в мышцы голени, – от 0,5 до 1,0 ЕД, растворенного в 5 мл физраствора. Инъекции генно-инженерных конструкций осуществлялись трижды с интервалом в 7 дней ( $\pm 1$  день).

Оценка результатов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов 1-й и 2-й группы проводилась через 3 и 6 мес, через 1 и 2 года по динамике дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы.

Для статистического анализа результатов использовалась программа *MedCalc*, при рассмотрении параметрических показателей – критерий Стьюдента, непараметрических – критерий  $\chi^2$ . Показатели считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

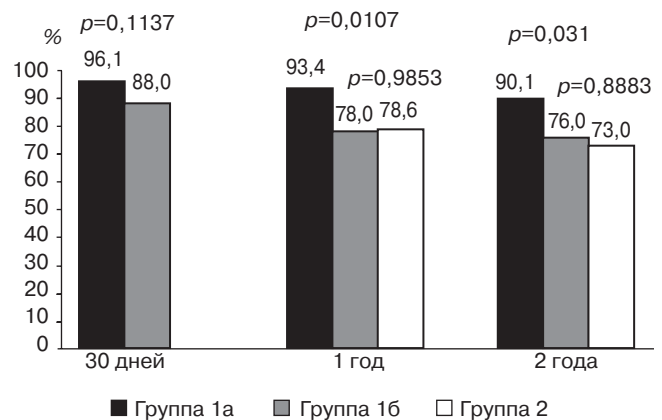
## Результаты

**Результаты лечения больных в 1-й группе.** У пациентов, которым выполнялись прямые методы реваскуляризации (подгруппа 1а), в ближайшем

послеоперационном периоде основными осложнениями являлись тромбоз шунтов ( $n=7$ , или 9%), лимфорейя ( $n=5$ , или 6,9%), нагноение послеоперационной раны ( $n=3$ , или 3,9%), кровотечение из области реконструкции ( $n=1$ , или 1,3%). Малая ампутация в объеме резекции стопы выполнена у 1 (1,3%) пациента. Сохранность конечности составила 96,1% (см. рисунок). У 1 пациента развился острый инфаркт миокарда, пациент переведен в отделение реанимации, где при нарастании острой сердечно-сосудистой недостаточности констатирована смерть.

В отдаленном послеоперационном периоде тромбоз шунтов наблюдался у 16 (24,6%) пациентов. Сохранность конечности составила 90,1% (см. рисунок), дистанция безболевого ходьбы до лечения –  $72 \pm 24$  м, через 1 год –  $275 \pm 145$ , через 2 года –  $255 \pm 97$  м (табл. 2).

В группе больных, которым проводились непрямые методы реваскуляризации (группа 1б), проанализированы результаты ближайшего и отдаленного послеоперационного периода. Оценка проводилась на основании показателей динамики дистанции безболевого ходьбы, сохранности конечности, летальности у данной группы пациентов. У 8 (32%) пациентов на момент поступления отмечались выраженные трофические изменения



Сохранность конечности у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом через 1 мес, 1 и 2 года

Таблица 2

### Динамика показателей дистанции безболевого ходьбы, м

Группа	До лечения	До 1 года	1–2 года
1а ( $n=77$ )	$72 \pm 24$	$275 \pm 145$ $p < 0,0001$	$255 \pm 97$ $p < 0,0001$
1б ( $n=25$ )	$72 \pm 22$	$125 \pm 45$ $p < 0,0001$	$102 \pm 51$ $p = 0,097$
2 ( $n=42$ )	$80 \pm 28$	$112 \pm 35$ $p < 0,0001$	$98 \pm 48$ $p = 0,1305$

Примечание.  $p$  – статистически значимые различия по отношению к показателям безболевого ходьбы до лечения.

голени и пальцев стопы, в связи с чем одномоментно с непрямой реваскуляризацией выполнены малые ампутации пальцев ( $n=5$ , или 20%) и стопы ( $n=3$ , или 12%). Сохранность конечности была на уровне 88% (см. рисунок).

В отдаленном послеоперационном периоде сохранность конечности составила 76%, дистанция безболевого ходьбы до лечения –  $72 \pm 22$  м, до 1 года –  $125 \pm 45$ , до 2- лет –  $102 \pm 51$  м (см. табл. 2).

**Результаты лечения больных 2-й группы.** В ближайшем периоде наблюдения сохранность конечности составила 78,6%. У 1 (2,4%) пациента развился острый инфаркт миокарда (на фоне проведенного лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии положительная динамика, выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение кардиологом по месту жительства), 1 пациент умер в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Анализ отдаленных результатов показал, что сохранность конечности составила 73,0% (см. рисунок).

Дистанция безболевого ходьбы до лечения составила  $80 \pm 28$  м, до 1 года наблюдения –  $112 \pm 35$ , до 2 лет наблюдения –  $98 \pm 48$  м (см. табл. 2).

Таким образом, прямые методы реваскуляризации позволяют сохранить конечность в отдаленном периоде наблюдения (до 2 лет) в 90,1% случаев в отличие от не прямых методов реваскуляризации – 76% ( $p=0,0107$ ) и консервативной терапии – 73% ( $p=0,0083$ ). Тем самым можно говорить о том, что данная категория пациентов в первую очередь должна рассматриваться как кандидаты на выполнение хирургических методов лечения, а именно прямой реваскуляризации, что согласуется с Российским консенсусом по лечению критической ишемии нижних конечностей. Показатели сохранности конечности у пациентов в группе не прямых методов реваскуляризации и консервативной терапии не имеют статистически значимого различия в отдаленном периоде наблюдения: 1 год наблюдения  $p=0,9853$ , 2 года наблюдения  $p=0,8883$ . Таким

образом, не прямая реваскуляризация является неэффективным методом лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом, который можно заменить консервативной терапией.

При анализе результатов динамики безболевого ходьбы получено статистически достоверное различие показателей у пациентов, которым выполнялись прямые методы реваскуляризирующих операций, и показателей до лечения, в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения ( $p < 0,0001$ ), что подтверждает эффективность данного метода лечения. Пациенты, которым выполнялись не прямые методы реваскуляризации или консервативная терапия, в ближайшем периоде наблюдения имели статистически значимое различие показателей дистанции безболевого ходьбы ( $p=0,0005$ ), а в отдаленном периоде статистически значимого различия показателей дистанции безболевого ходьбы не получено ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 2).

**Результаты применения генных методов стимуляции ангиогенеза.** В исследовании проведен анализ возможности применения генных методов стимуляции ангиогенеза. Мы оценивали показатели динамики безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом.

В группе оперативного лечения статистически значимым ( $p < 0,05$ ) является показатель увеличения дистанции безболевого ходьбы в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, которым реваскуляризация дополнялась введением генно-инженерных методов стимуляции ангиогенеза, а показатель максимальной дистанции ходьбы увеличивается у этой же группы пациентов уже через 6 мес наблюдения ( $p < 0,05$ ). Тем самым можно сделать вывод об эффективности применения генных методов стимуляции ангиогенеза в сочетании с оперативным вмешательством.

Применение генных методов стимуляции в группе консервативного лечения также улучшило

Таблица 3

**Результаты применения генно-инженерных методов стимуляции ангиогенеза у пациентов 1-й группы (хирургическое лечение)**

Критерий	До операции	После операции			
		3 мес	6 мес	1 год	2 года
Дистанция безболевого ходьбы, м:					
группа 1а	$70 \pm 22$	$250 \pm 106$	$285 \pm 155$	$275 \pm 110$	$265 \pm 107$
группа 1б	$85 \pm 14$	$277 \pm 110$	$405 \pm 105$	$400 \pm 105$	$385 \pm 115$
		$p=0,5654$	$p=0,0679$	$p=0,0135$	$p=0,0171$
Максимальная дистанция ходьбы, м:					
группа 1а	$110 \pm 30$	$375 \pm 118$	$480 \pm 185$	$475 \pm 111$	$455 \pm 119$
группа 1б	$125 \pm 18$	$480 \pm 121$	$720 \pm 125$	$700 \pm 114$	$670 \pm 126$
		$p=0,514$	$p=0,0038$	$p=0,0001$	$p=0,0003$

Примечание.  $p$  – статистически значимое различие показателей между группами 1а и 1б.

**Результаты применения генно-инженерных методов стимуляции ангиогенеза у пациентов 2-й группы  
(комплексное консервативное лечение)**

Критерий	Исходное значение	Период наблюдения		
		6 мес	1 год	2 года
Дистанция безболевого ходьбы, м:				
группа 2а	87±35	105±24	120±25	115±20
группа 2б	99±26	135±15	175±37	180±39
		$p=0,0201$	$p=0,0021$	$p=0,0002$
Максимальная дистанция ходьбы, м:				
группа 2а	215±43	235±37	210±29	190±43
группа 2б	210±46	340±50	380±54	390±36
		$p=0,0002$	$p<0,0001$	$p<0,0001$

Примечание.  $p$  – статистически значимое различие показателей между группами 2а и 2б.

показатели дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы, отмечено статистически значимое различие ( $p<0,05$ ) в виде увеличения показателей дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы в сроки наблюдения от 6 мес до 2 лет (табл. 3, 4).

### Обсуждение

Проведен анализ результатов лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом. Наличие у большинства пациентов дистальной формы поражения нижних конечностей делает оперативное вмешательство малоэффективным. В связи с чем процент ампутаций в данной группе пациентов достаточно высокий (в структуре всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера больные диабетом составляют 50–70%) [13]. Однако полученные нами данные (сохранность конечности на протяжении 2 лет наблюдения до 90,1%) позволяют говорить о необходимости выполнения прямых методов реваскуляризации. Рассматривая результаты непрямых методов реваскуляризации, куда была включена и артериализация венозного кровотока, нами не получено достоверно значимой разницы сохранности конечности по отношению к консервативной терапии (76 и 73%). Поэтому мы считаем, что при невозможности выполнения у пациентов прямой реваскуляризации следует проводить комплексную консервативную терапию.

В настоящее время наиболее интересным представляется комплексное применение реконструктивных сосудистых операций, направленных на восстановление магистрального кровотока, с генно-инженерными методами стимуляции неоангиогенеза, направленными на развитие микроциркуляторного русла и улучшение перфузии дистальных отделов тканей и органов [4, 14]. В нашем исследовании проведена объективная оценка показателей дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы у пациентов с критической ишемией нижних ко-

нечностей и сопутствующим сахарным диабетом. Выявлена тенденция к увеличению данных показателей у групп пациентов, которым были применены генные технологии стимуляции ангиогенеза в дополнение к хирургическим вмешательствам, так и отдельно в сочетании с медикаментозной терапией. К сожалению, в данном исследовании не проводилась оценка микроциркуляции, которая могла бы дать более точное представление об эффективности генных методик стимуляции ангиогенеза. Следует отметить, что необходимо продолжить исследование применения методик стимуляции ангиогенеза с учетом оценки как магистрального, так и микроциркуляторного русла нижних конечностей.

Таким образом комплексное лечение, которое включает в себя не только хирургическое вмешательство, но и стандартную медикаментозную терапию с применением генных методов стимуляции ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сопутствующим сахарным диабетом, позволяет сохранить конечность в отдаленном периоде наблюдения.

### Выводы

1. Прямые методы реваскуляризирующих операций позволяют сохранить конечность в ближайшем послеоперационном периоде у 96,1% пациентов и в отдаленном периоде наблюдения до 2 лет у 90% пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом. Прямые реваскуляризации имели лучшие результаты по сравнению с непрямыми методами реваскуляризации и консервативной терапией ( $p<0,05$ ).

2. Результаты непрямых методов реваскуляризации и консервативной терапии не имели статистически достоверной разницы ( $p>0,05$ ).

3. Применение генно-инженерной методики стимуляции ангиогенеза дополнительно к хирургическому лечению и стандартной консервативной (медикаментозной) терапии статистически достоверно ( $p<0,05$ ) улучшило показатели динамики

безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы у пациентов с критической ишемией нижней конечности в сочетании с сахарным диабетом.

### Литература

1. Thefeld W. Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population. *Gesundheitswesen*. 1999; 61: 85–9.
2. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A., De Courten M.P., Cameron A.J., Sicree R.A., Dwyer T., Colagiuri S., Jolley D., Knudman M., Atkins R., Shaw J.E. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 829–34.
3. Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care*. 2004; 27 (12): 2806–12.
4. Бокерия Л.А., Темрезев М.Б., Коваленко В.И., Борсов М.Х., Булгаров Р.С., Альбориев И.Н. Актуальные проблемы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей – пути решения (состояние проблемы). *Анналы хирургии*. 2011; 1: 5–9.
5. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II), 2007.
6. Дуданов И.П., Карпов А. В., Капутин М.Ю. Комплексное лечение атеросклеротических поражений абдоминального сегмента аорты, периферических артерий с критической ишемией нижних конечностей у больных преклонного и старческого возраста. *Медицинский академический журнал*. 2007; 7 (1). 166–72.
7. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. и др. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1998; 2 (прил.): 198–9.
8. Дибиров М.Д., Брискин Б.С., Хамитов Ф.Ф. и др. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией. *Хирургия*. 2009; 2: 59–63.
9. Интервью с президентом Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов академиком РАМН профессором Анатолием Владимировичем Покровским. *КТТИ*. 2011; VI (3): 13–4.
10. Воронов Д.А., Гавриленко А.В., 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; 14 (4): 49–53.
11. Munehisa Shimamura, Hironori Nakagami, Hiroshi Koriyama, Ryuichi Morishita. Gene therapy and cell-based therapies for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. *BioMed Research International*. 2013; Article ID 186215; 8.
12. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Н.П. Бочков. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты. *КТТИ*. 2011; VI (3): 84–8.
13. Акматов Н.С. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек; 2008.

14. Tongers J., Roncalli J.G., Losordo D.W. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: microvascular therapies coming of age. *Circulation*. 2008; 118: 9–16.

### References

1. Thefeld W. Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population. *Gesundheitswesen*. 1999; 61: 85–9.
2. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A., De Courten M.P., Cameron A.J., Sicree R.A., Dwyer T., Colagiuri S., Jolley D., Knudman M., Atkins R., Shaw J.E. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 829–34.
3. Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care*. 2004; 27 (12): 2806–12.
4. Bockeria L.A., Temresov M.B., Kovalenko V.I., Borsov M.H., Bulgarov R.S., Alboriev I.N. Actual problems of surgical treatment of patients with critical limb ischemia – solutions (state problem). *Annaly khirurgii*. 2011; 1: 5–9 (in Russian).
5. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II), 2007.
6. Dudanov I.P., Karpov A.V., Kaputin M.J. Comprehensive treatment of atherosclerotic lesions of abdominal segment of the aorta, peripheral arteries with critical lower limb ischemia in patients with old and senile. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2007; 7 (1): 166–72 (in Russian).
7. Pokrovskiy A.V., Dan V.N., Chupin A.V. et al. Surgical treatment of critical limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 1998; 2 (application.): 198–9 (in Russian).
8. Dibirov M.D., Briskin B.S., Khamitov F.F. et al. The role of reconstructive vascular surgery in patients with diabetic angiopathy. *Khirurgiya*. 2009; 2: 59–63 (in Russian).
9. Interview with the President of the Russian Society of Angiology and Vascular Surgery RAMS academician professor. Pokrovskiy A.V. *KTTI*. 2011; VI (3): 13–4 (in Russian).
10. Voronov D.A., Gavrilenko A.V., Konstantinov B.A., Bochikov N.P. The combination of reconstructive vascular surgery with genetic engineering technologies for stimulating angiogenesis: a modern strategy for improving long-term results of treatment of patients with chronic lower limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2008; 14 (4): 49–53 (in Russian).
11. Munehisa Shimamura, Hironori Nakagami, Hiroshi Koriyama, Ryuichi Morishita. Gene therapy and cell-based therapies for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. *BioMed Research International*. 2013; Article ID 186215; 8.
12. Gavrilenko A.V., Voronov D.A., Bochikov N.P. Complex treatment of patients with chronic lower limb ischemia using gene inducers of angiogenesis: early and late results. *KTTI*. 2011; VI (3): 84–8 (in Russian).
13. Akmatov N.S. Surgical treatment of critical limb ischemia in patients with diabetes: diss. Bishkek; 2008 (in Russian).
14. Tongers J., Roncalli J.G., Losordo D.W. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: microvascular therapies coming of age. *Circulation*. 2008; 118: 9–16.

Поступила после переработки 26.03.2014