

© Ю. В. Червяков, О. Н. Власенко, 2018  
 УДК 616.13-004.6-06:616.137.83/92-005.4-08:575  
 DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-64-69

Ю. В. Червяков<sup>1–3</sup>, О. Н. Власенко<sup>1</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ И СТАНДАРТНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс», г. Ярославль, Россия

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Сравнить эффективность лечения больных с использованием стандартной консервативной терапии и комплексного лечения с препаратом на основе гена VEGF165 на протяжении 5 лет. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Пролечены 92 больных. Больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе проводилось только консервативное лечение, во 2-й группе, в дополнение, проведено введение генного препарата в мышцы ишемизированной конечности. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных использование генной терапии в составе комплексного лечения значительно влияет на увеличение среднего значения дистанции безболевого ходьбы до 500 %. У 65 % больных получено значительное и умеренное улучшение, а при стандартном лечении – только у 3 %. Достоверное увеличение вторичных показателей эффективности лечения отмечено только при использовании генного препарата. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексное лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей II степени с использованием генной терапии на протяжении 5 лет значительно превосходит по эффективности стандартное консервативное лечение.

**Ключевые слова:** периферический атеросклероз, консервативное лечение, генная терапия, плазмида с геном VEGF165, «Неоваскулген»

*Yu. V. Chervyakov, O. N. Vlasenko*

**Comparison of the effectiveness of gene therapy and standard conservative therapy for patients with chronic lower limb ischemia due to atherosclerosis**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; <sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Yaroslavl Region «Regional clinical hospital», Yaroslavl, Russia; <sup>3</sup> «Medical Center for Diagnosis and Prevention plus», Limited Liability Company, Yaroslavl, Russia

**OBJECTIVE.** The objective is to compare the effectiveness of standard conservative therapy (SCT) and the complex therapy with preparation based on VEGF165 gene in patients with the stage II of chronic lower limb ischemia according to Fontaine classification during 5 years. **MATERIAL AND METHODS.** In total, 92 patients were enrolled in the study. Patients were divided into 2 groups (n=46 for each group). In the first group, patients got only conservative therapy and in the second group, patients were received SCT in combination with injection of gene drug into the ischemic limb muscles. **RESULTS.** The using of gene therapy in complex management in patients with the stage II of chronic lower limb ischemia led to significant increasing of the average pain-free walking distance (up to 500 %) (p=0.007). In addition, there were 65 % of the patients in the second group obtaining a significant and moderate improvement. By contrast, there was only 3 % of cases in the first group having similar results with standard therapy. Only gene therapy has statistically significance in the secondary parameters of treatment efficiency. **CONCLUSION.** The efficiency of complex treatment with gene therapy in patients with the stage II of chronic lower limb ischemia for 5 years exceeds significantly the efficiency of standard conservative therapy.

**Keywords:** peripheral atherosclerosis, conservative treatment, gene therapy, plasmid-based VEGF165 gene therapy, «Neovasculgen»

**Введение.** Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей занимает важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность этой патологии среди населения старше 50 лет составляет 5–8 %, а при

наличии таких факторов риска, как гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия или сахарный диабет, достигает 30 % [1]. Атеросклерозом артерий нижних конечностей страдают около 5 % людей пожилого возраста в Российской Федерации,

т. е. около 2 млн человек [2]. У 50 % больных заболевание может протекать бессимптомно, 40 % страдают от перемежающейся хромоты, а у 5–10 % развивается критическая ишемия [3]. Таким образом, количество пациентов, нуждающихся в постоянном специализированном лечении и наблюдении, по РФ составляет не менее 1 млн человек. Прогрессирование хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) приводит к ампутации с той же частотой, что и 30 лет назад [3].

Большинство пациентов с ХИНК на фоне атеросклероза периферических артерий обращаются к специалистам – общим или сосудистым хирургам – при наличии перемежающейся хромоты, т. е. при I и II стадиях заболевания, которые, согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей» (2013) [4], требуют назначения постоянного пожизненного консервативного лечения. Все больные с критической ишемией нижних конечностей (КИНК), а также пациенты после хирургических вмешательств на артериях нуждаются в назначении аналогичного лечения и наблюдении в амбулаторных условиях. В доступной литературе нет окончательных ответов на следующие вопросы: как долго стандартная сосудистая терапия при ХИНК II степени позволяет сохранить ишемизированную конечность? Какое влияние она оказывает на дистанцию безболевого ходьбы (ДБХ) в отдаленном периоде?

Одним из альтернативных путей в лечении данной группы пациентов может быть использование генно-инженерных технологий, направленных на стимуляцию неоангиогенеза в пораженных конечностях. В TASC второго пересмотра (2007) уделяется особое внимание положениям, касающимся генной терапии при ХИНК. Международное сообщество (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) относит подобные методики к категории перспективных в будущем способов лечения. Авторитетное мировое медицинское сообщество – Американская кардиологическая ассоциация – относит методы генной терапии к классу IIb – нуждающихся в тщательной проверке с осуществлением плацебо-контролируемых исследований [5]. Российские сердечно-сосудистые хирурги и ангиологи в «Национальных рекомендациях...» [4] относят применение генно-терапевтических конструкций к классу доказательности IIa.

Генная терапия для лечения больных с ХИНК применяется в России с начала 2000-х годов [6]. К настоящему времени разными авторами [7–9] накоплен определенный клинический материал, показывающий эффективность генной терапии при

ХИНК II степени. Но нет публикаций, сравнивающих эффективность лечения данной патологии с методами стандартной терапии и с использованием генных препаратов.

На базе Института стволовых клеток человека (Москва) был разработан новый препарат «Неоваскулген», представляющий собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Препарат создан в качестве лечебного средства для больных с ХИНК с целью улучшения качества их жизни за счет значительного увеличения возможности самообслуживания, улучшения возможности передвижения. С 2009 по 2010 г. проведено клиническое исследование препарата на базе 3 лечебных учреждений [10]. В 2011 г. препарат с торговым названием «Неоваскулген» внесен в Государственный реестр лекарственных средств (регистрационный номер ЛП-000671).

**Цель** исследования – сравнить эффективность лечения больных с ХИНК атеросклеротического генеза при II степени по А. В. Покровскому – Фонтейну с использованием стандартной консервативной терапии и комплексного лечения с добавлением первого отечественного препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 на протяжении 5 лет.

**Материал и методы.** В ходе научного исследования проводилось лечение и наблюдение за 92 пациентами с ХИНК II степени и оценивались отдаленные результаты двух вариантов терапии. Набор пациентов производили ретроспективно и проспективно. Больные были разделены на 2 равные группы по 46 человек. В 1-й группе применяли только стандартную консервативную терапию согласно «Национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2013). Во 2-й группе, кроме аналогичного консервативного лечения, вводили ген-терапевтическую конструкцию в мышцы ишемизированной конечности.

Пациенты 1-й группы были разделены на подгруппы согласно исходной степени ХИНК. В 1А подгруппу с IА степенью ХИНК (ДБХ от 200 до 1000 м) вошли 10 человек, в 1Б с IБ степенью (ДБХ от 50 до 200 м) – 36. Аналогично на подгруппы были разделены пациенты 2-й группы. В 2А подгруппу со IIА степенью включены 9 человек, во 2Б подгруппу с IIБ степенью ХИНК – 37. По основным параметрам группы были схожими, что позволило в дальнейшем проводить их сравнение (таблица).

Больные проходили стационарное и амбулаторное лечение и наблюдение на базе двух медицинских учреждений: отделений сосудистой хирургии Областной клинической больницы и «Медицинского центра диагностики и профилактики плюс». Пациенты обеих групп получали стандартную консервативную терапию. Это лечение включало антиатеросклеротическую диету, прием статинов в дозировке, подобранной индивидуально в зависимости от значений общего холестерина (менее 4 ммоль/л) и его фракций (ЛПНП менее 1,4 ммоль/л), а также

## Характеристика больных

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Средний возраст, лет	66,0±6,3	64,1±8,7
Пол:		
мужчины (n=69)	36	33
женщины (n=23)	10	13
Исходная степень ишемии:		
IIA (n=19)	10	9
IIB (n=73)	36	37
Ампутации контралатеральной конечности в анамнезе	5	4
Гипертоническая болезнь	36	39
ИБС	28	25
Сахарный диабет, 2-й тип	9	7
ОИМ	8	7
ОНМК	5	4
Заболевания легких	6	9

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

значений АЛТ и АСТ, постоянный прием антиагрегантов (препараты ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сутки, либо Клопидогрел 75 мг/сутки); дозированную нагрузочную ходьбу на расстояние от 3 до 5 км в день средним темпом в зависимости от исходной степени ХИНК. Также все пациенты во время исследования принимали препараты, рекомендованные для лечения сопутствующей патологии в терапевтических дозах, согласно индивидуальным показаниям. Больным рекомендовался категорический отказ от курения.

Дополнительно пациенты 2-й группы получили двукратное введение препарата «Неоваскулген» по 1,2 мг в мышцы пораженной конечности с интервалом 2 недели (согласно инструкции по использованию препарата). Препарат представляет собой белый лиофилизированный порошок по 1,2 мг во флаконе для приготовления раствора для внутримышечного введения. После разведения водой для инъекций (до 10 мл) осуществляли его внутримышечное введение, соблюдая все правила асептики. Введение препарата проводили амбулаторно в перевязочном кабинете. Методика введения заключалась в следующем: в мышцы голени в проекции задней и передней большеберцовой артерии вводили препарат дробно, по 1 мл раствора, через 5 вколов по ходу каждой из артерий, на расстоянии 4–5 см друг от друга, на 2 см в глубину под углом 90° к коже. Затем на места инъекций накладывали асептическую повязку. Введение препарата было умеренно болезненным, но не требовало дополнительного обезболивания. Ограничений по физическим нагрузкам и двигательному режиму после лечения не было. Местных или системных реакций на введение препарата в ближайшем и отдаленном периодах не отмечено. Повторных курсов генной терапии в ту же нижнюю конечность за 5 лет не проводили.

Показаниями к назначению генной терапии были ХИНК IIA и IIB степени (по А. В. Покровскому – Фонтейну) при проходимости проксимального артериального русла (стеноз аортобедренного сегмента менее 60 %). При наличии критического стеноза этой зоны рекомендуем первым этапом восстановление проходимости артериального русла и в дальнейшем, при сохра-

нении хронической ишемии, введение генного препарата. Противопоказаниями являлись декомпенсация функции любого органа или системы, острые инфекционные заболевания, наличие онкологической патологии в течение последних 5 лет, наличие гнойно-трофических изменений на нижних конечностях.

За основные критерии эффективности были приняты выживаемость больных, сохранность конечности и изменение дистанции безболевого ходьбы (ДБХ). ДБХ является основополагающим элементом классификации ХИНК, критерием оценки качества жизни пациентов, показанием для хирургического лечения. Этот показатель определяли при проведении тредмил-теста (ходьба по ровной дорожке, со скоростью движения дорожки 3 км/ч). Регистрировали и оценивали вторичные критерии эффективности, к которым отнесли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), среднее значение линейной скорости кровотока (ЛСК) при ультразвуковом дуплексном ангиосканировании задней большеберцовой артерии, а при ее окклюзии на всем протяжении – на передней большеберцовой артерии. Клинико-лабораторные показатели исследовались у всех больных до введения препарата, через 6 месяцев и затем ежегодно после проведения генной терапии.

Данные исследований представлены в виде среднего и стандартного отклонения, доверительный интервал – 90 и 95 %. Межгрупповые различия оценивали с помощью теста Манна–Уитни. Для повторных измерений использовали критерий Вилкоксона. Для анализа зависимостей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости был принят 0,05.

Для сравнения результатов лечения в обеих группах были определены критерии его эффективности: значительное улучшение (уменьшение степени ишемии по классификации А. В. Покровского – Фонтейна или увеличение ДБХ более чем на 100 % от исходных значений), умеренное улучшение (сохранение прежней степени ишемии с увеличением ДБХ от 50 до 100 % от исходного), удовлетворительный результат (стабилизация ХИНК без изменения ДБХ), умеренное ухудшение (прогрессирование ХИНК, утяжеление степени ишемии), значительное ухудшение (переход ХИНК в КИНК), неудовлетворительный результат (ампутация конечности, смерть от любой причины).

**Результаты.** По итогам 5-летнего наблюдения ни у одного пациента IА подгруппы увеличения ДБХ не было отмечено, у 4 (40 %) зарегистрировали удовлетворительный результат с неизменной проходимой без боли дистанцией, у 3 (30 %) ДБХ за время наблюдения уменьшилась на 50 % от исходной с переходом ХИНК во IIB степень, что расценивается как умеренное ухудшение. Среднее значение ЛПИ при включении в исследование было равно (0,69±0,1), через 5 лет показатель снизился до (0,67±0,08). ЛСК в подгруппе IА составлял (25,4±4,0) м/с, к концу наблюдения

снизился до  $(24,6 \pm 3,4)$  м/с. Неудовлетворительных результатов в подгруппе зарегистрировано 3 (30 %) – все за счет летальных исходов, не связанных с ХИНК.

Во 2А подгруппе зарегистрировано значительное улучшение в клиническом течении заболевания у 33 % больных: у 3 пациентов ХИНК уменьшилась до I степени, среднее расстояние, проходимое без боли, у этих пациентов через 5 лет составило более 1000 м. У 2 пациентов зарегистрировано увеличение ДБХ на 100 %, что расценивали как умеренное улучшение. Удовлетворительный результат лечения зафиксирован у 1 человека со стабильной за все время наблюдения ДБХ. Динамика ДБХ по годам показана на рис. 1. Исходное значение ЛПИ равнялось  $0,63 \pm 0,17$ . К 5-му году показатель вырос на 0,2, составив  $0,83 \pm 0,04$ . ЛСК исходно составляла  $(23,0 \pm 8,3)$  м/с, к концу исследования осталась на том же уровне –  $(23,0 \pm 1,4)$  м/с. 3 пациента умерли от причин, не связанных с ХИНК, что было расценено как неудовлетворительный результат (33 %). На рис. 2 графически показано сравнение средних показателей ДБХ в обеих подгруппах по годам наблюдения. Сохранность конечностей в обеих подгруппах составила 100 %.

Среди пациентов 1Б подгруппы за 5 лет наблюдения умеренное улучшение отмечено лишь у 1 (3 %), у которого ДБХ увеличилась на 100 м (с 150 до 250 м). У 12 (33 %) пациентов зафиксирован удовлетворительный результат без какой-либо динамики, ДБХ осталась на том же исходном уровне. В 10 (28 %) наблюдениях отмечено прогрессирование заболевания с нарастанием стеноза магистральных артерий нижних конечностей либо их окклюзией, а также снижением ДБХ на 50–100 %, что можно расценивать как умеренное ухудшение. Значительное ухудшение в клиническом течении отмечено у 4 (11 %) пациентов, у которых к концу исследования была зарегистрирована III степень ХИНК со средним значением ДБХ 20 м, т. е. с формированием КИНК нижней конечности, болями в ноге в покое. Неудовлетворительные результаты

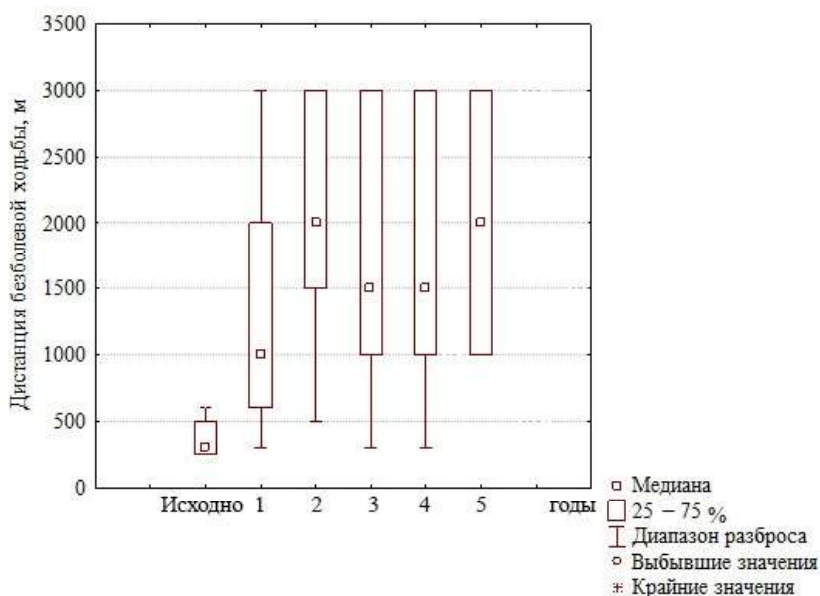


Рис. 1. Изменение средних значений ДБХ у пациентов 2А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

при стандартном лечении получены у 9 человек (9 летальных исходов, из них 1 – после ампутации). Исходное значение ДБХ в 1Б подгруппе при включении в исследование равнялось  $(128 \pm 49)$  м, к концу 5-го года оно достоверно уменьшилось на 49 м, составив  $(79 \pm 51)$  м, эти изменения были достоверны только в 4-м и 5-м годах наблюдения. Изначально ЛПИ составил  $(0,56 \pm 0,11)$ , достоверно снизившись к концу наблюдения на 0,1, составив  $(0,46 \pm 0,1)$  ( $p=0,01$ ). Значение ЛСК при включении в исследование составляло  $(21,0 \pm 4,4)$  м/с, и за 5 лет отмечено достоверное снижение показателя до  $(16,5 \pm 6,4)$  м/с ( $p=0,04$ ).

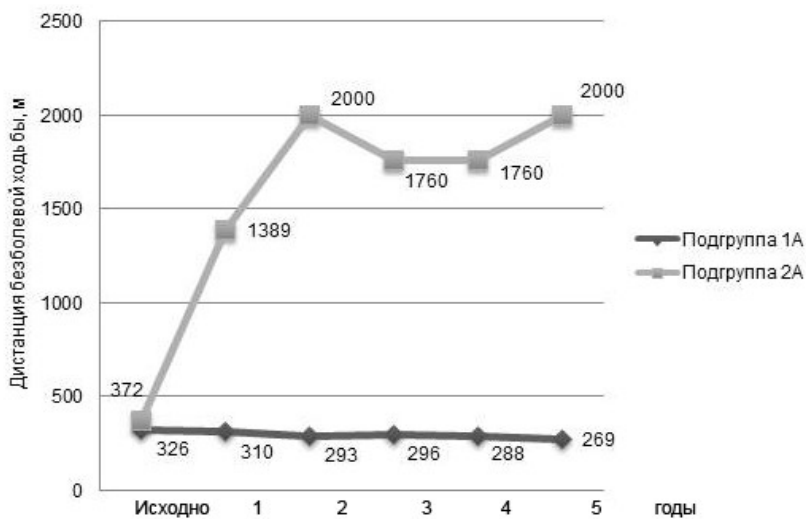


Рис. 2. Изменение средних значений ДБХ у пациентов с IА степенью ХИНК в 1А и 2А подгруппах в различные сроки наблюдения

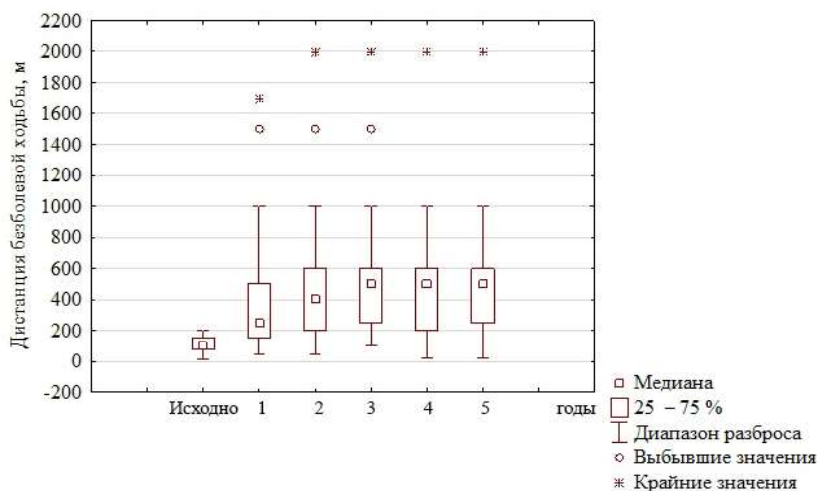


Рис. 3. Динамика ДБХ у пациентов 2Б подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Во 2Б подгруппе с применением генной терапии у 22 пациентов степень ишемии уменьшилась до ПА, что составило 59 % и расценивалось нами как значительное улучшение. Из них I степень ХИНК зарегистрирована у 4 человек (ДБХ – 1000 и более м), у 18 пациентов отмечена ПА степень ишемии (ДБХ – от 250 до 700 м). Умеренное улучшение отмечено у 3 (8 %) больных с увеличением ДБХ на 50–100 %, которое составило 200 м. В 16 % наблюдений (5 пациентов) зафиксирован удовлетворительный результат лечения с сохранением той же степени ХИНК, что и при включении в исследование, без динамики по ДБХ. У одного больного (2,5 %) отмечено значительное ухудшение – утяжеление ишемии до III степени, еще у одного с тяжелой формой сахарного диабета 2-го типа возникла гангрена стопы с последующей ампутацией конеч-

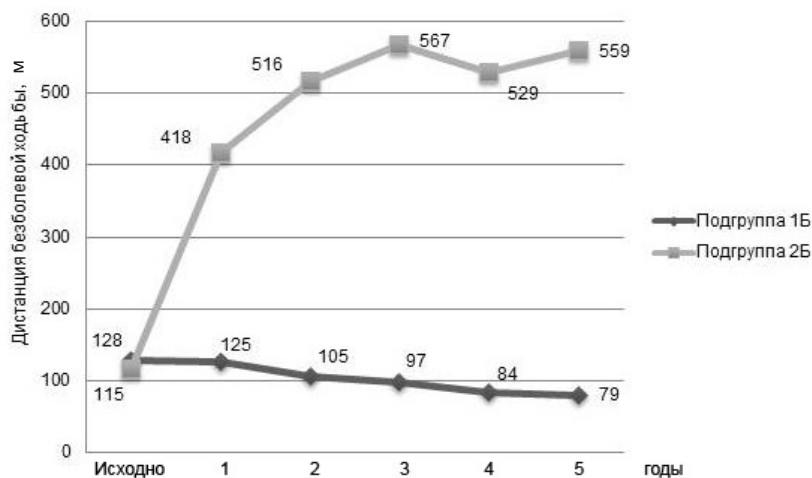


Рис. 4. Изменение средних показателей ДБХ у пациентов со IIБ степенью ХИНК в 1Б и 2Б подгруппах в различные сроки наблюдения

ности. В итоге, неудовлетворительный результат лечения, с учетом умерших больных, составил 16 % (6 человек – 5 летальных исходов и 1 ампутация). Исходное среднее расстояние, проходимое без боли, во 2Б подгруппе составило  $(115 \pm 55)$  м. К концу наблюдения оно увеличилось до  $(559 \pm 349)$  м ( $p=0,007$ ) (прирост составил 444 м, изменения достоверны во все года наблюдения) (рис. 3). Отмечено достоверное увеличение ЛПИ с  $0,52 \pm 0,16$  исходно, до  $0,6 \pm 0,17$  на 5-м году наблюдения ( $p=0,04$ ). Зафиксировано значимое увеличение ЛСК от  $(16,9 \pm 9,8)$  до  $(21,3 \pm 14,6)$  м/с ( $p=0,02$ ).

На рис. 4 графически представлено сравнение средних показателей ДБХ в обеих подгруппах по годам наблюдения. Выживаемость больных на протяжении 5 лет наблюдения в 1-й группе составила 74 %, во 2-й – 80 %. Сохранность конечности в обеих группах составила 97 %.

**Обсуждение.** Введение генного препарата в мышцы ишемизированной конечности является малоинвазивной процедурой, не требует госпитализации, проводится амбулаторно в условиях перевязочного кабинета. У всех пациентов отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий. Применение генной терапии безопасно, что доказано наблюдениями за больными в отдаленном периоде. Она достоверно уменьшает риск прогрессирования ишемии конечности в отдаленном периоде в сроки не менее 5 лет по сравнению со стандартным лечением. Использование препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в составе комплексного лечения больных ХИНК II степени значимо влияет на увеличение среднего значения ДБХ (до 500 %) ( $p=0,007$ ). Генная терапия позволяет улучшить качество жизни больных с ХИНК за счет значительного увеличения их двигательной активности, возможности самообслуживания.

**Выводы.** 1. Стандартное лечение больных ХИНК II степени (по А. В. Покровскому – Фонтейну) на протяжении 5 лет значительно уступает по эффективности ком-

плексной терапии с добавлением препарата для стимуляции ангиогенеза.

2. При ПА степени хронической ишемии значительное и умеренное улучшение при добавлении генной терапии отмечено в 55 % наблюдений. При стандартном лечении отмечены только удовлетворительные результаты и умеренное ухудшение.

3. У пациентов с ПБ степенью ХИНК при использовании препарата на основе плазмиды с геном VEGF 165 получено значительное и умеренное улучшение в 65 % наблюдений, в то время как при стандартном лечении аналогичный результат получен только у 3 % больных.

4. Изменения вторичных критериев эффективности (ЛПИ и ЛСК) в группе с генной терапией, в отличие от группы со стандартной схемой лечения, также были достоверны.

5. Значимого различия по выживаемости между группами не отмечено, сохранность конечностей была идентичной.

#### Конфликт интересов/Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов./Authors declare no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- 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. № 47 (6). P. 1239–312.
- Гавриленко А. В., Воронов Д. А., Бочков Н. Л. Комплексное лечение пациентов с ХИНК с использованием генных индукторов ангиогенеза : ближайшие и отдаленные результаты // Клет. трансплантол. и тканевая инженерия. 2011. Т. 6, № 3. С. 84–88. [Gavrilenko A. V., Voronov D. A., Bochkov N. L. Kompleksnoe lechenie pacientov s HINK s ispol'zovaniem gennyh induktorov angiogeneza: blizhajshie i otdalennye rezul'taty // Kletchnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2011. Vol. 6, № 3. P. 84–88].
- Tongers J., Roncalli J. G., Losordo D. W. Therapeutic Angiogenesis for Critical Limb Ischemia // Microvascular Therapies Coming of Age. 2008. № 118. P. 9–16.

- Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хир. 2013. Т. 19, № 2 (Прил.). С. 1–67. [Nacional'nye rekomendacii po vedeniju pacientov s patologiej arterij nizhnih konechnostej // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2013. Vol. 19, № 2 (Pril.). P. 1–67].
- ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. № 6. P. 1239–1312.
- Шевченко Ю. Л., Матвеева С. А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. М.: Медицина, 2005. [Shevchenko Ju. L., Matveeva S. A. Kletochnye tehnologii v serdechno-sosudistoj hirurgii. M.: Medicina, 2005].
- Деев Р. В., Бозо И. Я., Мжвандзе Н. Д. и др. Эффективность применения гена VEGF 165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А-3 стадии // Ангиол. и сосуд. хир. 2014. Vol. 20, № 2. P. 38–48. [Deev R. V., Bozo I. Ja., Mzhvanadze N. D. i dr. Jeffektivnost' primenenija gena VEGF165 v kompleksnom lechenii pacientov s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej 2A-3 stadii // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2014. Vol. 20, № 2. P. 38–48].
- Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Власенко О. Н. и др. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генной терапии // Ангиол. и сосуд. хир. 2016. Т. 22, № 1. С. 29–37. [Chervjakov Ju. V., Staroverov I. N., Vlasenko O. N. i dr. Otdalennye rezul'taty lechenija bol'nyh s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej metodami neprjamoj revaskuljarizacii i gennoj terapii // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2016. Vol. 22, № 1. P. 29–37].
- Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Власенко О. Н. и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии // Ангиол. и сосуд. хир. 2016. Т. 22, № 4. С. 38–44. [Chervjakov Ju. V., Staroverov I. N., Vlasenko O. N. i dr. Pjatiletnie rezul'taty lechenija bol'nyh hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej s ispol'zovaniem gennoj terapii // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2016. Vol. 22, № 4. P. 38–44].
- Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (II Б – III фаза клинических испытаний) / П. Г. Швальб, А. В. Гавриленко, Р. Е. Калинин, Ю. В. Червяков // Клет. трансплантол. и тканевая инженерия. 2011. Т. 6, № 3. С. 76–83. [Shval'b P. G., Gavrilenko A. V., Kalinin R. E., Chervjakov Ju. V. Jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija preparata «Neovaskulgen» v kompleksnoj terapii pacientov s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej (II B – III faza klinicheskikh ispytaniij) // Kletchnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2011. Vol. 6, № 3. P. 76–83].

Поступила в редакцию 22.12.2017 г.

#### Сведения об авторах:

Червяков Юрий Валентинович (Cheryurval@yandex.ru), д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета; сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Областной клинической больницы, врач «Медицинского центра диагностики и профилактики плюс»; Власенко Ольга Николаевна, канд. мед. наук, аспирант кафедры хирургии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.