

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ «НЕРЕКОНСТРУКТАБЕЛЬНЫХ» ПАЦИЕНТОВ С УГРОЖАЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ЧЕРВЯКОВ Ю.В.<sup>1</sup>, ХАХН.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра хирургии института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия,

<sup>2</sup> Отделение сердечно-сосудистой хирургии, Центральный военный госпиталь № 108, Ханой, Вьетнам

Цель исследования – сравнить эффективность стандартной консервативной терапии и комплексного лечения с включением препарата на основе плазмида с геном VEGF-165 у «нереконструктуабельных» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей с различными по распространенности и инфицированию трофическими изменениями на протяжении 12 мес. наблюдения.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное консервативное лечение 101 пациента с трофическими нарушениями на стопе с критической ишемией нижних конечностей. Средний возраст составил 69 лет; 54% – мужчины, 46% – женщины. По классификации WIFI пациенты распределены по 4 подгруппам: комбинация 130 ( $n=38$ ), 131 ( $n=23$ ), 230 ( $n=16$ ), 231 ( $n=24$ ). В контрольной группе ( $n=58$ ) проводили стандартное лечение с использованием препаратов группы простагландинов Е1 (Вазапростан), в основной ( $n=43$ ) – дополнительно вводили генный препарат. Конечные точки исследования: частота «высокой» ампутации, выживаемость без ампутации, общая смертность, заживление трофических нарушений в течение 12 мес.

**Результаты.** Частота ампутации в контрольной группе составила 35%, в основной – 28% ( $p=0,48$ ), выживаемость без ампутации – 53 и 63% ( $p=0,35$ ), общая смертность – 21 и 12% ( $p=0,23$ ), заживление трофических нарушений – 31 и 51% ( $p=0,04$ ) соответственно. Классификация WIFI позволяет выделить подгруппу больных (комбинация 130), в которой получены другие результаты: частота ампутации – 27 и 0% ( $p=0,03$ ), выживаемость без ампутации – 59 и 94% ( $p=0,025$ ), заживление трофических дефектов – 50 и 88% ( $p=0,016$ ) соответственно.

**Выводы.** Применение препарата на основе плазмида с геном VEGF-165 в комплексном консервативном лечении снижает частоту ампутации ( $p=0,03$ ), увеличивает выживаемость без ампутации ( $p=0,025$ ) и способствует заживлению трофических дефектов ( $p=0,016$ ) по сравнению со стандартной терапией при сроке наблюдения до 12 мес. при комбинации WIFI 130. Значимых различий между сравниваемыми группами по всем конечным точкам исследования при других комбинациях не выявлено. Общая смертность у больных с угрожающей ишемией не зависит от исходной тяжести трофических изменений и выбранной схемы консервативного лечения.

**Ключевые слова:** угрожающая хроническая ишемия нижних конечностей, препарат на основе плазмида с геном VEGF-165, классификация WIFI, консервативное лечение.

### ВВЕДЕНИЕ

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) – это тяжелое прогрессирующее хроническое состояние, которое часто приводит к ампутации и смерти. В течение года после установления диагноза КИНК 20% пациентов умирают, у 35% выполняются ампутации, и только оставшиеся 45% живут без ампутации [1, 2]. КИНК входит в первую десятку причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в России и в мире. По результатам

исследования GBD (Глобальное бремя болезней) в Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано 52 500 смертей из-за КИНК в 2015 г. [3]. По данным J.A. Mustapha, et al., смертность в течение 4 лет после диагностики КИНК составила 54%, что выше, чем после обнаружения большинства видов рака [4]. Летальность от КИНК у больных старшей возрастной группы (свыше 70 лет) за последние 20 лет в РФ постоянно увеличивается и является значительно более высокой по сравнению

**Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструируемый» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей**

---

со средним мировым уровнем (47,96 и 13,03 на 100 000 населения соответственно) [3]. В РФ, по сообщению А.М. Зудина с соавт., ежегодно по поводу КИНК выполняется от 20 000 до 40 000 «высоких» ампутаций, что превышает показатели других стран [5]. А.Ф. Харазов с соавт. приводят следующие цифры: за 2014 г. в регионах с общей численностью населения 48 млн чел. было проведено 7816 «высоких» ампутаций. В пересчете на население РФ 146 млн чел. это количество составляет 24 000 ампутаций за год [6].

Не подвергается сомнению тот факт, что основным методом радикального лечения КИНК является хирургическое вмешательство — эндоваскулярная, открытая либо гибридная операция. Несмотря на эволюцию в плане усовершенствования технических моментов открытых операций (частого использования бедренно-дистальных реконструкций, формирования дистального анастомоза в изолированный сегмент подколенной артерии или даже в единственную берцовую артерию), развитие и широкое внедрение эндоваскулярных и гибридных технологий, за последнее десятилетие даже в специализированных отделениях сосудистой хирургии не сократилось количество выполняемых «высоких» ампутаций [7]. По мнению ряда авторов, у части больных с КИНК (от 10 до 20%) нет возможности осуществления любого вида реваскуляризации по различным причинам. К ним относятся следующие: тяжесть сопутствующей патологии, глубина и площадь трофических изменений, неудовлетворительное состояние дистального артериального русла [8–10]. Часть пациентов, которым по этим причинам невозможно выполнить реконструкцию артерий, определяется понятием «нереконструируемый» пациент с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей (УХИНК).

Основной целью лечения пациентов с УХИНК является снижение смертности, предотвращение потери конечности, улучшение качества жизни (ликвидация ишемических болей в конечности и заживление трофических ран). Многочисленными исследованиями показано, что базисная консервативная терапия не влияет на частоту ампутации и заживление трофической язвы [11]. Одновременное использование препаратов группы простагландинов Е1 (ПГЕ1) демонстрирует свою эффективность при небольших трофических изменениях на стопе и отсутствии местной инфекции (WIFI 130) и на коротком временном промежутке (до 6 мес.) [10, 12].

Одно из новых направлений в лечении больных с угрожающей ишемией — применение генно-инженерных технологий, которые вызывают стимуляцию неоангиогенеза в ишемизированных мышцах нижних конечностей. В TASC II выделено конкретное

положение об использовании генной терапии при КИНК. Эти современные методики причислены к категории перспективных способов лечения [2]. Американская кардиологическая ассоциация относит методы генной терапии к классу IIb — нуждающихся в тщательной проверке с осуществлением плацебо-контролируемых исследований [13]. В российских Национальных рекомендациях по лечению больных с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) применение генных препаратов также имеет класс доказательности IIb [14, 15].

Наиболее перспективными как по критериям безопасности, так и эффективности, считаются генетические конструкции, содержащие ген фактора роста эндотелия сосудов. Среди них только VEGF-165 зарегистрирован в РФ в качестве препарата для лечения перемежающейся хромоты у пациентов с ЗАНК. Подробное описание разработки и истории появления методики лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с помощью генной терапии были представлены в публикациях отечественных ученых [16–19].

Препарат Неоваскулген® продемонстрировал свою эффективность в лечении больных с хронической ишемией II–III степени по Фонтеину—А.В. Покровскому в сроке наблюдения до 5 лет [19–22]. Но вопрос о целесообразности применения генной терапии у пациентов с УХИНК остается неизученным. В зарубежных научных публикациях на эту тему генные препараты используются в общей группе больных с КИНК с трофическими изменениями без дифференцировки пациентов в зависимости от глубины и площади язв и некрозов, от тяжести местной инфекции. Единственный Кокрановский системный обзор об использовании генной терапии у больных с УХИНК от 2017 г. включал 14 исследований (около 1400 участников). В них также больные не были разделены на подгруппы по размерам трофических дефектов. Выводы обзора следующие: влияние факторов роста на количество высоких ампутаций конечностей у людей с КИНК остается неясным [23].

Но вполне логично предположить, что эффективность генной терапии у пациентов может зависеть от распространенности трофических изменений, т. е. быть различной. Это демонстрируют ближайшие результаты применения препаратов группы ПГЕ1 при УХИНК [12]. В этой связи мы решили провести первое в РФ исследование эффективности препарата Неоваскулген® в данной группе больных, разделив их на подгруппы с использованием международной классификации WIFI.

Цель исследования — сравнить эффективность стандартной консервативной терапии и комплексного лечения с включением препарата на основе

**Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструktабельных» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей**

плазмиды с геном VEGF-165 у «нереконструktабельных» пациентов с УХИНК с различными по распространенности и глубине трофическими изменениями в сроке до 12 мес.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

С 2016 по 2019 гг. осуществлялось комплексное консервативное лечение и наблюдение за 101 пациентом с трофическими дефектами на стопе на фоне КИНК согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (2013) [14]. При первичном обращении за специализированной медицинской помощью всем пациентам проводилась контрастная диагностика состояния артерий нижних конечностей (мультиспиральная компьютерная томография или субтракционная цифровая ангиография). При верификации несостоительности дистального русла больные были отнесены к группе «нереконструktабельных» пациентов с УХИНК. Все пациенты исходно получали терапию препаратами группы ПГЕ1 в стандартной дозировке (Вазапростан 40–60 мкг в/в капельно № 20). С учетом недостаточной эффективности консервативного лечения при УХИНК, наличия высокого риска прогрессирования ишемии и возможной ампутации конечности, в качестве альтернативы части пациентов предлагали использование генной терапии (основная группа, n=43). Все больные перед введением препарата подписали информированное согласие на лечение и были предупреждены, что ранее у пациентов с КИНК с трофическими нарушениями его эффективность не изучалась. Протокол исследования одобрен этическим комитетом до начала проведения работы.

Критерии включения пациентов:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 40 лет, до 90 лет.
2. Удовлетворительная проходимость аорто-бедренного сегмента (стеноз ≤50%), возможная хирургическая коррекция стеноза давностью более 6 мес.
3. Наличие «нереконструktабельного» поражения артерий голени (по данным контрастной ангиографии диагностировали окклюзию трех артерий голени; значения периферического сопротивления по шкале R. Rutherford 8–10 баллов).

Критерий сравнения	Сводная таблица по сравниваемым параметрам между группами			<i>Таблица 1</i>
	Группа контроля (n=58)	Основная группа (n=43)	p	
Средний возраст	69±5,8 лет	68±9,8 лет		
Мужчины	27	28		0,11
Женщины	31	15		
Сахарный диабет, 2 тип	33	28		0,45
Гипертоническая болезнь	49	36		0,26
Ишемическая болезнь сердца	42	37		0,19
Постинфарктный кардиосклероз	9	6		0,96
Последствия острого нарушения мозгового кровообращения	5	4		0,95
Ампутации контралатеральной конечности в анамнезе	5	4		0,95
Окклюзии зоны бедренно-дистальной реконструкции	12	10		0,93

Комбинация	Группа	Распределение больных на подгруппы в соответствии с классификацией WIFI по комбинации признаков		<i>Таблица 2</i>
		Контрольная группа (n=58)	Основная группа (n=43)	
WIFI 130 (n=38) (W 1 – поверхностные трофические язвы или некрозы до 10 см <sup>2</sup> ; I 3 – ЛПИ ≤0,39, при ЛПИ >1,3, ПД <30; f1 0 – нет признаков местной инфекции)	n=22 (38%)	n=16 (37%)		
WIFI 131 (n=23) (W 1 – поверхностные трофические язвы или некрозы до 10 см <sup>2</sup> ; I 3 – ЛПИ ≤0,39, при ЛПИ >1,3, ПД <30; f1 1 – с признаками инфекции на стопе легкой степени)	n=14 (24%)	n=9 (21%)		
WIFI 230 (n=16) (W 2 – глубокая язва с повреждением костей, суставов, сухожилий или гангрина ограничивается фалангами пальцев; I 3 – ЛПИ ≤0,39, при ЛПИ >1,3, ПД <30; f1 0 – без признаков инфекции)	n=7 (12%)	n=9 (21%)		
WIFI 231 (n=24) (W 2 – глубокая язва с повреждением костей, суставов, сухожилий или гангрина ограничивается фалангами пальцев; I 3 – ЛПИ ≤0,39, при ЛПИ >1,3, ПД <30; f1 1 – с признаками инфекции на стопе легкой степени)	n=15 (26%)	n=9 (21%)		

4. Клиника УХИНК с различной выраженностью трофических изменений (комбинации WIFI: 130, 131, 230, 231).

Критерии исключения из основной группы: беременность, лактация; наличие алкогольной или наркозависимости; инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция; участие в исследованиях других лекарственных препаратов; декомпенсация дыхательной, сердечно-сосудистой системы, функции печени, почек; наличие онкологической патологии в анамнезе. Больные с распространенными трофическими изменениями (W-3), с выраженной местной

**Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструируемых» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей**

инфекцией (FI-2,3) исключались из исследования в связи с большим риском формирования гангрены стопы и ампутации в ближайший временной период.

Все пациенты принимали медикаменты, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний.

Таблица 3 Частота ампутации по комбинациям WiFi в течение 12 мес. наблюдения			
Группа Комбинации WiFi	Контрольная группа (n=58)	Основная группа (n=43)	p
130	27% (n=6)	0% (n=0)	0,03
131	29% (n=4)	33% (n=3)	1,0
230	29% (n=2)	44% (n=4)	0,633
231	53% (n=8)	56% (n=5)	1,0

Таблица 4 Выживаемость без ампутации по комбинациям WiFi в течение 12 мес. наблюдения			
Группа Комбинации WiFi	Контрольная группа (n=58)	Основная группа (n=43)	p
130	59% (n=13)	94% (n=15)	0,025
131	57% (n=8)	56% (n=5)	1,0
230	57% (n=4)	44% (n=4)	1,0
231	40% (n=6)	33% (n=3)	1,0

Таблица 5 Общая смертность по комбинациям WiFi в течение 12 мес. наблюдения			
Группа Комбинации WiFi	Контрольная группа (n=58)	Основная группа (n=43)	p
130	14% (n=3)	6% (n=1)	0,62
131	29% (n=4)	11% (n=1)	0,61
230	14% (n=1)	11% (n=1)	1,0
231	28% (n=4)	22% (n=2)	1,0

Таблица 6 Заживление трофических нарушений по комбинациям WiFi в течение 12 мес. наблюдения			
Группа Комбинации WiFi	Контрольная группа (n=58)	Основная группа (n=43)	p
130	50% (n=11)	88% (n=14)	0,016
131	29% (n=4)	44% (n=4)	0,657
230	14% (n=1)	33% (n=3)	0,585
231	13% (n=2)	11% (n=1)	1,0

Таблица 7 Сравнение между основной и контрольной группами по исследованным комбинациям WiFi при использовании лог-рангового критерия по всем конечным точкам в течение 12 мес. наблюдения								
Критерии	Частота ампутации		Выживаемость без ампутации		Общая смертность		Заживление трофических дефектов	
	Хи-квадрат	p	Хи-квадрат	p	Хи-квадрат	p	Хи-квадрат	p
Комбинация WiFi								
130	4,923	0,027	5,123	0,024	0,442	0,506	12,658	0,001
131	0,001	0,997	0,014	0,905	0,789	0,374	0,626	0,429
230	0,436	0,509	0,326	0,568	0,054	0,816	0,638	0,424
231	0,055	0,815	0,111	0,739	0,006	0,937	0,008	0,931

При наличии местной инфекции в зоне трофических нарушений использовали антимикробные препараты согласно результатам посева на флору и чувствительность; перевязочные материалы использовали индивидуально, учитывая фазу раневого процесса.

Средний возраст больных равен 69 годам (95% ДИ 63–77). Распределение по половому признаку: 54% – мужчины, 46% – женщины. По большинству параметров значимых различий между сравниваемыми группами пациентов не выявлено, что представлено в табл. 1.

Очень важным моментом считаем правильно распределить больных в соответствии с классификацией WiFi по комбинации признаков, что продемонстрировано в табл. 2.

В качестве конечных точек исследования выбраны следующие: первичные – частота «высокой» ампутации, выживаемость без ампутации, общая смертность в течение 12 мес.; вторичная – заживание трофических нарушений.

Введение генеративической конструкции осуществлялось в мышцы ишемизированной голени паравазально, по оригинальной технологии (патент на изобретение № 2694826). За время исследования пациенты совершили 5 визитов: первый – скрининг, второй и третий визиты – двукратное введение препарата (1,2 мг) с интервалом в 2 недели, четвертый визит через 6 мес. после лечения (180 дней ± 7 суток), пятый визит через 12 мес. (365 дней ± 10 суток). Во время визитов выполнялся клинический осмотр, оценивался локальный статус, проводилась фотодокументация трофических нарушений, лабораторная и инструментальная диагностика.

Для статистического анализа применяли методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, доверительная вероятность 95%), анализ выживаемости и сохранности конечности проводился с помощью метода Каплана–Майера. Лог-ранговый критерий использован для сравнения результатов между подгруппами. Полученные данные отображали в таблице и графически. Значение p<0,05 считалось статистически значимым. Задействовано программное обеспечение статистики SPSS.

**Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструируемых» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Зафиксировано отсутствие нежелательных явлений, связанных с введением генного препарата. Несмотря на то, что в сравниваемых группах исходно применялась одинаковая схема консервативной терапии, в контрольной группе у 55% пациентов ( $n=32$ ) в течение года потребовались дополнительные госпитализации для повторного проведения лечения ПГЕ1. В основной группе таких больных было только 14% ( $n=6$ ). Отмечено достоверное отличие по этому параметру между группами ( $p=0,001$ ).

В течение 12 мес. наблюдения и лечения получены следующие результаты:

1. Частота ампутации в контрольной группе ( $n=25$ ) – 35%, в основной ( $n=12$ ) – 28% ( $p=0,48$ ). Достоверных различий между группами не отмечено.

2. Выживаемость без ампутации: в контрольной группе ( $n=21$ ) – 53%, в основной ( $n=27$ ) – 63% ( $p=0,35$ ). Значимых отличий не получено.

3. Общая смертность: в контрольной группе ( $n=14$ ) – 21%, в основной ( $n=5$ ) – 12% ( $p=0,23$ ). Различия не достоверны.

4. Заживление трофических нарушений: в контрольной группе ( $n=10$ ) – 31%, в основной ( $n=22$ ) – 51% ( $p=0,04$ ). Различия между группами достоверны.

На рис. 1–3 представлены клинические примеры по заживлению трофических дефектов у больных с различной комбинацией WIFI при использовании одного курса генной терапии (А – исходно; Б – через 12 мес. после начала лечения).

Но распределение пациентов на подгруппы в зависимости от распространенности трофических нарушений и тяжести местной инфекции продемонстрировали другую зависимость. Результаты сравнения по комбинациям WIFI представлены в табл. 3–6.

При использовании лог-рангового критерия получено достоверное отличие между подгруппами по частоте ампутации ( $p=0,027$ ), что представлено в табл. 7 и на рис. 4; по выживаемости без ампутации ( $p=0,024$ ) – рис. 5; заживлению трофических язв ( $p=0,001$ ) – рис. 6. Все перечисленные изменения оказались статистически значимыми только при комбинации WIFI 130.

Не получено достоверных различий между двумя подгруппами при лог-ранговом анализе у комбинации WIFI 130 по общей смертности ( $p=0,5$ ), что также отражено в табл. 7. В остальных подгруппах не отмечено достоверных различий между двумя сравниваемыми группами при лог-ранговом анализе по всем конечным точкам.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Оценивая полученные данные, можно сделать заключение о том, что применение классификации



Рис. 1. Больная М., 1947 г.р. Комбинация WIFI 130: А – исходно; Б – через 12 мес. после начала лечения



Рис. 2. Больной Р., 1953 г.р. Комбинация WIFI 130: А – исходно; Б – через 12 мес. после начала лечения



Рис. 3. Больной Т., 1989 г.р. Комбинация WIFI 230: А – исходно; Б – через 12 мес. после начала лечения

WIFI при определении распространенности трофических дефектов у больных с КИНК целесообразно. Данная классификация дает возможность выделить группу пациентов, у которых дополнительное применение препарата на основе плазмида с геном VEGF-165 может быть эффективным, что позволяет индивидуализировать лечебную тактику у пациентов с УХИНК.

Результаты лечения с использованием генной терапии в виде усиления коллатерального кровотока

**Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструируемый» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей**

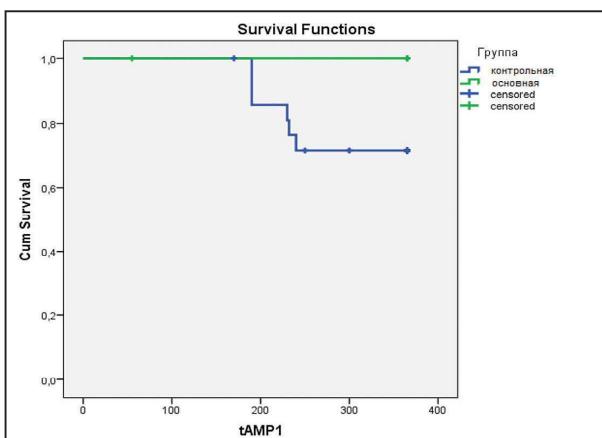


Рис. 4. Сравнение кривых частоты ампутации нижних конечностей при комбинации WIFI 130 в течение 12 мес. наблюдения [log-rank, p=0,027]

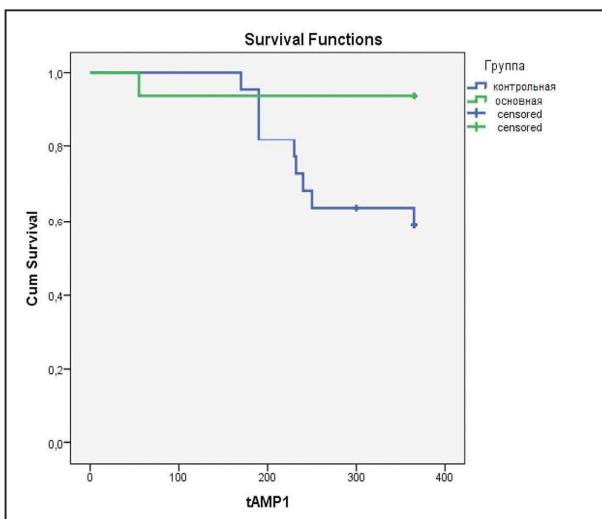


Рис. 5. Сравнение кривых выживаемости без ампутации при комбинации WIFI 130 в течение 12 мес. наблюдения [log-rank, p=0,024]

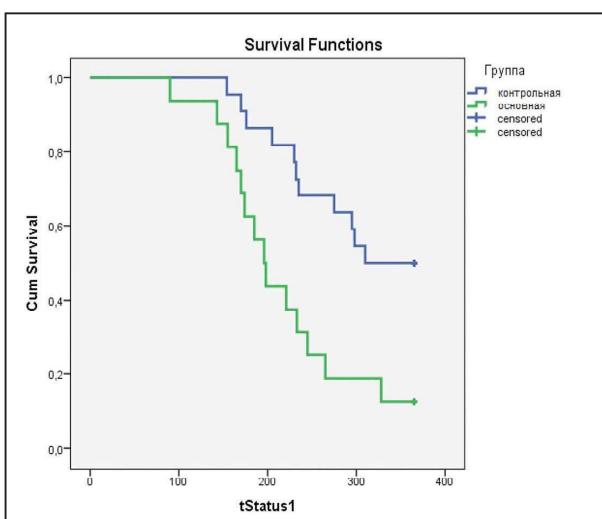


Рис. 6. Сравнение кривых заживления трофических язв при комбинации WIFI 130 в течение 12 мес. наблюдения [log-rank, p=0,001]

регистрируются у больных с ХИНК II и III степени в сроке от 4 до 6 мес. Изменения значений лодыжечно-плечевого индекса, линейной скорости кровотока и транскutanного напряжения кислорода уже были продемонстрированы в ряде научных работ [17, 19]. Но изучение микроциркуляции не являлось целью нашего исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Использование препарата на основе плазмида с геном VEGF-165 в комплексном консервативном лечении снижает частоту ампутации ( $p=0,03$ ), увеличивает выживаемость без ампутации ( $p=0,025$ ) и способствует заживлению трофических дефектов ( $p=0,016$ ) по сравнению со стандартной терапией при сроке наблюдения до 12 мес. при комбинации WIFI 130.

2. При других комбинациях не отмечено значимых различий между сравниваемыми группами по всем конечным точкам исследования. Общая смертность у больных с угрожающей ишемией не зависит от исходной тяжести трофических изменений и выбранной схемы консервативного лечения.

3. Консервативное лечение при комбинации WIFI 230 и 231 демонстрирует неблагоприятный прогноз. Для увеличения его эффективности и снижения риска ампутации терапию «нереконструемых» пациентов с УХИНК следует начинать на ранних сроках заболевания, при небольших трофических изменениях, а еще лучше — при их отсутствии.

Представленное исследование является пилотным, выполнено на небольшом клиническом материале, что требует дополнительного подтверждения.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conte SM. Peripheral arterial disease. Heart Lung Circ. 2018; 27: 4: 427–432. doi: 10.1007/978-3-662-58713-3\_65–1
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J. Vasc Surg. 2007; 45: 1: 5–67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll. Cardiol. 2017; 70: 1: 1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Mustapha JA, Katzen BT, Neville RF, et al. Disease burden and clinical outcomes following initial diagnosis of critical limb ischemia in the medicare population. JACC Cardiovasc Interv. 2018; 11: 10: 1011–1012. doi: 10.1016/j.jcin.2017.12.012
- Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. Хирургия. 2014; 10: 91–95. [Zudin AM, Zasorina MA, Orlova MA. Epidemiological aspects of chronic critical lower limb ischemia. Khirurgiya. 2014; 10: 91–95 (in Russian)]
- Харазов А.Ф., Калляев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской

**Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструируемых» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей**

---

- Федерации. Хирургия. 2016; 7: 58–61. [Harazov AF, Kaliaev AO, Isaev AA. Prevalence of symptomatic lower limb ischemia in the Russian Federation. Khirurgiya. 2016; 7: 58–61. (in Russian)] doi: 10.17116/hirurgia2016758–61
7. **Покровский А.В., Ивандаев А.С.** Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. Москва. 2017; 76. [Pokrovskiy AV, Ivandaev AS. State of vascular surgery in Russia in 2016. Moscow. 2017; 76. (in Russian)]
8. **Becker F, Robert EH, Ricco JB, et al.** Chapter I: definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011; 42 (Suppl. 2): 4–12. doi: 10.1016/S1078–5884(11)60009–9
9. **Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al.** Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. Eur Heart J. 2015; 36: 15: 932–938. doi: 10.1093/euroheartj/ehv006
10. **Покровский А.В., Чупин А.В., Паршин П.Ю. и др.** Применение генерического простагландина Е1 ВАР 20® у больных с критической ишемией нижних конечностей: проспективное исследование. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19: 2: 17–23. [Pokrovskiy AV, Chupin AV, Parshin PYu, et al. Use of generic prostaglandin E1 VAP 20® in patients with critical lower limb ischemia: a prospective study. Angiol Vasc Surg. 2013; 19: 2: 17–23. (in Russian)]
11. **Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al.** 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018; 39: 9: 763–816. doi: 10.5603/KP.2017.0216
12. **Червяков Ю.В., Ха Х.Н., Климов А.Е., Гавриленко А.В.** Ближайшие результаты консервативного лечения «нереконструемых» больных с критической ишемией нижних конечностей с трофическими изменениями. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019; 25: 2: 11–15. [Chervyakov YuV, Kha KhN, Klimov AE, Gavrilenko AV. The nearest results of conservative treatment of "nonreconstructible" patients with critical lower limb ischemia with trophic changes. Angiol Vasc Surg. 2019; 25: 2: 11–15. (in Russian)] doi: 10.33529/ANGIO2019201
13. **Gerhard H, Gornik HL, Barrett C, et al.** 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017; 135: 12: 686–725. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007
14. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19: 2 (Прилож.): 75. [National guidelines for the management of patients with lower limb artery diseases. Angiol Vasc Surg. 2013; 19: 2 (Suppl.): 75. (in Russian)]
15. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва. 2019; 89. [National guidelines for the management of patients with lower limb artery diseases. Moscow. 2019; 89. (in Russian)]
16. **Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. и др.** Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (II–III фаза клинических испытаний). Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6: 3: 76–83. [Shvalb PG, Gavrilenko AV, Kalinin RE, et al. Efficacy and safety of Neovasculgen in complex therapy of patients with chronic lower limb ischemia (phase II–III clinical trials). Klet Transplant Tkan Inzhener. 2011; 6: 3: 76–83. (in Russian)]
17. **Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. и др.** Отдаленные результаты применения pl-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 8: 4: 43–49. [Deyev RV, Kalinin RE, Chervyakov YuV, et al. Long-term results of pl-VEGF165 in chronic lower limb ischemia due to obliterating atherosclerosis. Kardiol Serdechno-sosud Hhirurg. 2015; 8: 4: 43–49. (in Russian)] doi: 10.17116/kardio20158443–49
18. **Гавриленко А.В., Воронов Д.А.** Генные технологии стимуляции ангиогенеза как инновационное направление в ангиологии и сосудистой хирургии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; 21: 2: 7–14. [Gavrilenko AV, Voronov DA. Gene technologies of angiogenesis stimulation as an innovative direction in angiology and vascular surgery. Angiol Vasc Surg. 2015; 21: 2: 7–14. (in Russian)]
19. **Гавриленко А.В., Олейник Е.М.** Эффективность применения генно-инженерных конструкций VEGF165 в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей. Анналы хирургии. 2015; 6: 5–9. [Gavrilenko AV, Oleynik EM. Effectiveness of the use of genetic engineering structures VEGF165 in the complex treatment of chronic lower limb ischemia. Ann Khirurgii. 2015; 6: 5–9. (in Russian)]
20. **Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др.** Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генотерапии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016; 22: 1: 29–36. [Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON, et al. Long-term results of treatment of patients with chronic lower limb ischemia using indirect revascularization and gene therapy. Angiol Vasc Surg. 2016; 22: 1: 29–36. (in Russian)]
21. **Червяков Ю.В., Власенко О.Н., Ха Х.Н.** Пятилетние результаты консервативной терапии больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии. Пермский медицинский журнал. 2017; 34: 5: 20–27. [Chervyakov YuV, Vlasenko ON, Kha KhN. Five-year results of conservative treatment of patients with atherosclerosis of the lower extremity arteries at the stage of critical ischemia. Permskiy Med J. 2017; 34: 5: 20–27. (in Russian)] doi: 10.17816/pmj34520–27
22. **Deev R, Bozo I, Isaev A, et al.** Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with PL-VEGF165 for intermittent claudication. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2018; 12: 9: 237–246. doi: 10.1177/1753944718786926
23. **Gorenflo V, Brehm MU, Koch A, Hagen A.** Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017; 6: 1–95. doi: 10.1002/14651858.CD011741.pub2

**SUMMARY**

## **RESULTS OF COMPREHENSIVE CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH NO-OPTION CHRONIC LIMB-THREATENING ISCHAEMIA**

**Chervyakov Yu.V.<sup>1</sup>, Ha H.N.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Military Central Hospital № 108, Hanoi, Vietnam

**Objective.** The study was aimed at comparing efficacy of conventional conservative therapy and comprehensive treatment including a plasmid VEGF-165-gene therapy drug in “no-option” chronic limb-threatening ischaemia with different prevalence of trophic ulcers and infection during a 1-year follow-up period.

**Patients and methods.** A total of 101 patients (54% being men and 46% women, mean age 69 years) with “no-option” chronic limb-threatening ischaemia underwent comprehensive conservative treatment. They were subdivided into 4 groups according to the WiFi classification: WiFi 130 ( $n=38$ ), 131 ( $n=23$ ), 230 ( $n=16$ ), 231 ( $n=24$ ). The control group patients ( $n=58$ ) received standard treatment using a PGE1 analogue (Vasaprostan) and the study group patients ( $n=43$ ) underwent standard conservative treatment (SCT) in combination with gene therapy. The end points of the study were as follows: major amputation rate, amputation-free survival, total mortality, and ulcer healing rate during a 1-year of follow up.

**Results.** Major amputation rate in the control and study groups amounted to 35 and 28% ( $p=0.48$ ), respectively, with amputation-free survival of 53 and 63% ( $p=0.35$ ), total mortality of 21 and 12% ( $p=0.23$ ), ulcer healing rate of 31 and 51% ( $p=0.04$ ), respectively. The WiFi classification made it possible to single out a subgroup of patients (WiFi combination 130) yielding other statistically significant results: major amputation rate 27% and 0% ( $p=0.03$ ), amputation-free survival 59 and 94% ( $p=0.025$ ), ulcer healing rate 50 and 88% ( $p=0.016$ ), respectively.

**Conclusions.** Using plasmid-based VEGF-165 gene therapy in the subgroup with the WiFi combination 130 decreases the major amputation rate ( $p=0.03$ ), increases amputation-free survival ( $p=0.025$ ) and promotes ulcer healing ( $p=0.016$ ) compared with the standard therapy during 1-year follow up. No significant differences in the compared groups were revealed by all endpoints of the study for other combinations analysed. The total mortality rate in patients with limb-threatening ischaemia does not depend on either the initial severity of ulcer or the selected methods of conservative treatment.

**Key words:** chronic limb-threatening ischaemia, plasmid-based VEGF-165 gene drug, WiFi classification, conservative treatment.

---

---

Адрес для корреспонденции:  
Червяков Ю.В.  
Тел.: +7 (962) 208-68-88  
E-mail: Cheryurval@yandex.ru

---

Correspondence to:  
Chervyakov Yu.V.  
Tel.: +7 (962) 208-68-88  
E-mail: Cheryurval@yandex.ru