

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ МЕТОДАМИ НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И ГЕНОТЕРАПИИ

ЧЕРВЯКОВ Ю.В.^{1,2}, СТАРОВЕРОВ И.Н.^{1,2}, ВЛАСЕНКО О.Н.²,
НЕРСЕСЯН Е.Г.^{2,3}, ИСАЕВ А.А.⁴, ДЕЕВ Р.В.⁴

¹ Отделение сосудистой хирургии, Ярославская областная клиническая больница,

² Кафедра хирургии, Институт последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль,

³ Отделение взрослой хирургии, «Воркутинская больница скорой медицинской помощи», Воркута,

⁴ Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия

В работе представлены сравнительные отдаленные результаты комплексного лечения 121 больного с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) II–III стадии с использованием операций непрямой реваскуляризации (поясничная симпатэктомия – ПСЭК и реваскуляризирующая остеотрепанация большеберцовой кости – РОТ) и генной терапии с применением первого зарегистрированного отечественного геннотерапевтического препарата Неоваскулген®. В зависимости от степени ХИНК и метода лечения в сроки до трех лет оценивались такие показатели, как сохранность конечностей, дистанция безболевого ходьбы (ДБХ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), линейная скорость кровотока (ЛСК).

Увеличение ДБХ у больных при исходной II стадии ХИНК в группе генной терапии было значительно выше, чем при остальных видах лечения ($p=0,0001-0,0004$). При использовании не прямых методов реваскуляризации положительные изменения в ДБХ были менее выражены, и к концу третьего года отмечено снижение их значений. Значения ДБХ после РОТ через 2 и 3 года были больше, чем после ПСЭК ($p=0,006$).

В течение первого года наблюдения наибольший прирост показателя ЛПИ отмечен после выполнения РОТ. Через 2 года показатели ЛПИ после РОТ и генной терапии сравнялись. Наихудший результат на протяжении 3 лет по сравнению с другими способами лечения продемонстрировала ПСЭК ($p=0,006$). Изменения ЛСК после генной терапии были статистически значимыми во все сроки наблюдения ($p=0,008-0,02$). Ампутиаций конечностей в отдаленном периоде наблюдения при исходной II стадии заболевания во всех группах больных не было.

При исходной III стадии ХИНК также зафиксирован значительно лучший результат по приросту ДБХ при применении геннотерапевтического лечения ($p=0,001-0,0005$). Небольшой прирост ДБХ при использовании ПСЭК сохранялся на протяжении 1 года, а при применении РОТ – на протяжении 2 лет. Значения ЛПИ во всех периодах наблюдения были больше после геннотерапевтического лечения ($p=0,01-0,003$). На протяжении двух- и трехлетнего периода прирост данного показателя после выполнения РОТ был более значимым, чем после ПСЭК ($p=0,046-0,05$). Изменения ЛСК после генной терапии во все сроки также оказались более существенными ($p=0,03-0,008$). Увеличение ЛСК на протяжении первого и второго года после выполнения РОТ оказалось более значимо по сравнению с ПСЭК ($p=0,05$).

Сохранность конечностей при исходной III стадии ХИНК на протяжении всего периода после генной терапии составила 78%, после РОТ – 54%, после ПСЭК – 47%.

Ключевые слова: генная терапия, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей, Неоваскулген, поясничная симпатэктомия, реваскуляризирующая остеотрепанация.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) в общей популяции составляет более 3% (Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень № 317, 2011). В Российской

Федерации количество пациентов с перемежающейся хромотой составляет около 5% среди лиц пожилого возраста, то есть около 2 млн человек [1]. Заболевание может протекать бессимптомно у 50% больных, 40% имеют симптомы перемежающейся хромоты (боли в мышцах ног при ходьбе), а у 5–10%

Таблица 1

Уровень поражения	Степень ишемии	
	IIБ (n=68)	III (n=53)
Окклюзия берцовых артерий	23	15
Окклюзия берцовых артерий + окклюзия подколенной артерии	9	10
Окклюзия берцовых артерий + окклюзия бедренной артерии	19	16
Окклюзия берцовых артерий + окклюзия бедренной артерии + окклюзия подколенной артерии	5	10
Окклюзия бедренной артерии + значимый стеноз (более 60%) подколенной и берцовых артерий	12	2

развивается критическая ишемия [2]. Таким образом, количество пациентов, имеющих атеросклеротические поражения артерий нижних конечностей и нуждающихся в постоянном специализированном лечении и наблюдении, составляет в РФ около 1 млн человек.

Несмотря на бурное развитие сосудистой хирургии за последние три десятилетия, внедрение новых технологий в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом (эндоваскулярная ангиопластика и стентирование), общее количество хирургических вмешательств на сосудах в нашей стране невелико. В специализированных отделениях сосудистой хирургии за 2012 г. в инфраингвинальной зоне выполнено около 18 тыс. операций, включая эндоваскулярные вмешательства [3, 4]. По мнению А.В. Покровского и В.Н. Гонтаренко, число операций на артериях должно быть больше в десятки раз. Так, по данным Егорова Н.Н. и соавт. (J. Vasc. Surg. 2010; 51: 878–885), в США за 2007 г. было выполнено 162 реконструкции артерий нижних конечностей на 100 тыс. населения. В Российской Федерации в 2012 г. на 100 тыс. населения выполнено только

37 артериальных реконструкций, включая эндоваскулярные [4].

Тогда где же проходит лечение большая часть больных с периферическим атеросклерозом? Ответ очевиден – в общехирургических стационарах городских и районных больниц. Какие способы хирургического лечения можно использовать в общехирургической практике? Известны основные способы непрямого ревазуляризации – поясничная симпатэктомия (ПСЭК) и ревазуляризирующая остеотрепанация большеберцовой кости

(РОТ), для выполнения которых не требуется специализированного инструментария и длительной профессиональной подготовки хирурга. Данные вмешательства расширяют возможности оказания помощи больным с поражениями периферических сосудов в общехирургическом и узкоспециализированном стационарах [5]. Количество не прямых ревазуляризаций, выполняемых в сосудистых отделениях достаточно велико: в 2012 г. в РФ проведено 2271 ПСЭК и 361 РОТ [4], что доказывает необходимость их использования и в общехирургической практике. Но при какой степени хронической ишемии они эффективны? Насколько длительно их положительное влияние на кровоснабжение нижних конечностей? Споры на эти темы не прекращаются.

Новым направлением в лечении этих пациентов является использование генной терапии, направленной на обеспечение эффективного неоангиогенеза в поражённых конечностях. Опыт зарубежных коллег и отечественных исследователей показывает возможности терапевтического ангиогенеза как метода, способствующего сохранению конечности, увеличивающего дистанцию безболевого ходьбы и

улучшающего показатели качества жизни эффективнее, чем стандартная фармакотерапия [6]. За последние годы появились сообщения о высокой эффективности сочетания реконструктивных операций в инфраингвинальном артериальном сегменте с геннотерапевтическими методиками лечения [7].

Сотрудниками Института стволовых клеток человека (Москва) был разработан препарат Неоваскулген®, представляющий собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165 под контролем управляющего участка ДНК. Клиническое исследование (1-2а и 2б-3 фазы) проводилось одновременно

Таблица 2

Клиническая характеристика больных			
Параметры	I группа (n=39)	II группа (n=42)	III группа (n=40)
Средний возраст, лет	56±8,8	61±10	63±8,1
Пол (мужчины/женщины)	29/10	31/11	32/8
Степень хронической ишемии нижних конечностей (IIБ/III)	21/18	25/17	22/18
Использование в лечении препаратов группы простагландина E1 при III стадии ишемии	7	5	6
Реконструкции в бедренно-берцовой зоне с тромбозом шунта в анамнезе	8	9	7
Ампутации контрлатеральной конечности в анамнезе	2	4	3
Ишемическая болезнь сердца	26	28	25
Гипертоническая болезнь	17	16	14
Сахарный диабет	6	4	7
Хроническая недостаточность мозгового кровообращения	9	8	7
Заболевания легких	15	19	17

в трех медицинских центрах. 28 сентября 2011 г. Неоваскулген внесен в Государственный реестр лекарственных средств; регистрационный номер ЛП-000671 [8].

Цель исследования: сравнить отдаленные результаты не прямых реваскуляризаций и генной терапии у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в случаях отсутствия возможности выполнения прямых реконструктивных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 121 больной с ХОЗАНК, которые проходили курсы стационарного лечения по поводу основного заболевания с 2008 по 2010 гг. включительно и дальнейшее диспансерное наблюдение и лечение в течение 3 лет в условиях двух лечебных учреждений: ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница (79 больных) и ГБУЗ «Воркутинская больница скорой медицинской помощи» (42 больных).

Возраст больных варьировал от 45 до 84 лет, средний возраст составил $61 \pm 9,3$ года. Мужчин в исследовании было 93 (71%), женщин — 28 (29%). Во всех наблюдениях анамнез заболевания был более трех лет, у большей части больных (73%) — более

5 лет. У 24 (20%) пациентов ранее (более 1 года до включения в исследование) были выполнены реконструктивные операции в бедренно-берцовой зоне, после которых произошел тромбоз шунта, связанный с неудовлетворительным состоянием дистального артериального русла. У всех больных наблюдалось либо изолированное поражение артерий ниже шели коленного сустава (подколенной и берцовых артерий), либо «многоэтажное» атеросклеротическое поражение артерий ниже паховой складки с вовлечением поверхностной артерии бедра и хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК). По классификации путей оттока (по Rutherford R.V., et al., 1997) это соответствовало 7–10 баллам. Одним из критериев включения в исследование являлась проходимость проксимального артериального русла (аорто-бедренной зоны и глубокой артерии бедра). Распределение пациентов по уровню артериальных окклюзий и степени ХИНК представлено в табл. 1.

В исследование включались больные только с IБ и III стадиями ХИНК по классификации А.В. Покровского–Фонтейна, поскольку при I и IIА стадии заболевания применения хирургических методов лечения не требуется. У больных с IV стадией ХИНК низкая эффективность не прямых методов

Динамика клинических показателей после выполнения поясничной симпатэктомии при различной исходной степени ишемии (подгруппы Ia и Ib)

Таблица 3

Показатель	Исходно		Через 6 мес.		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года	
	Ia	Ib								
ЛПИ	$0,49 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,07$	$0,47 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,06$
ЛСК, м/с	$14,8 \pm 3,1$	$8,8 \pm 7,8$	$15,4 \pm 5,5$	$10,1 \pm 7,3$	$14,9 \pm 2,1$	$10,8 \pm 8,3$	$13,8 \pm 2,6$	$10,1 \pm 6,1$	$13,5 \pm 5,1$	$10,3 \pm 9,1$
ДБХ, м	95 ± 24	$27,5 \pm 11$	$131 \pm 33^*$	$39 \pm 25^*$	$142 \pm 30^*$	$52,5 \pm 17^*$	$130 \pm 27^*$	35 ± 10	100 ± 13	30 ± 9

Примечание (табл. 3-5): ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ЛСК – линейная скорость кровотока; ДБХ – дистанция безболевого ходьбы; * $p \leq 0,05$ (по критерию Wilcoxon).

Динамика клинических показателей после выполнения реваскуляризирующей остеотрепанации при различной исходной степени ишемии (подгруппы IIa и IIb)

Таблица 4

Показатель	Исходно		Через 6 мес.		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года	
	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb
ЛПИ	$0,47 \pm 0,09$	$0,22 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,06^*$	$0,26 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1$	$0,59 \pm 0,11^*$	$0,29 \pm 0,08$	$0,55 \pm 0,1^*$	$0,24 \pm 0,06$
ЛСК, м/с	$15 \pm 5,1$	$8,6 \pm 6$	$16,5 \pm 4,5^*$	$9,4 \pm 5$	$17 \pm 5,4^*$	$9,5 \pm 9$	$16 \pm 4,9^*$	$9,0 \pm 5$	$15 \pm 4,6$	$8,9 \pm 7$
ДБХ, м	105 ± 26	25 ± 9	$142 \pm 27^*$	$48 \pm 19^*$	$155 \pm 30^*$	$60,5 \pm 11^*$	$185 \pm 25^*$	$57,5 \pm 18^*$	$157 \pm 30^*$	$34,5 \pm 12$

См. примечание к табл. 3.

Динамика клинических показателей после применения генной терапии при различной исходной степени ишемии (подгруппы IIIa и IIIb)

Таблица 5

Показатель	Исходно		Через 6 мес.		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года	
	IIIa	IIIb	IIIa	IIIb	IIIa	IIIb	IIIa	IIIb	IIIa	IIIb
ЛПИ	$0,53 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,05^*$	$0,57 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,06^*$	$0,59 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,03^*$	$0,57 \pm 0,05$	$0,34 \pm 0,03^*$
ЛСК, м/с	$15,3 \pm 2,1$	$8,5 \pm 9$	$16,4 \pm 3,5^*$	$12,3 \pm 7^*$	$21,2 \pm 2,5^*$	$13,6 \pm 8^*$	$21,4 \pm 2,4^*$	$14,1 \pm 12^*$	$20,5 \pm 2,1^*$	$15,6 \pm 7^*$
ДБХ, м	115 ± 65	$31,5 \pm 25$	$402 \pm 123^*$	$128 \pm 45^*$	$571 \pm 342^*$	$200 \pm 107^*$	$583 \pm 455^*$	$274 \pm 72^*$	$562,8 \pm 315^*$	$271 \pm 63^*$

См. примечание к табл. 3.

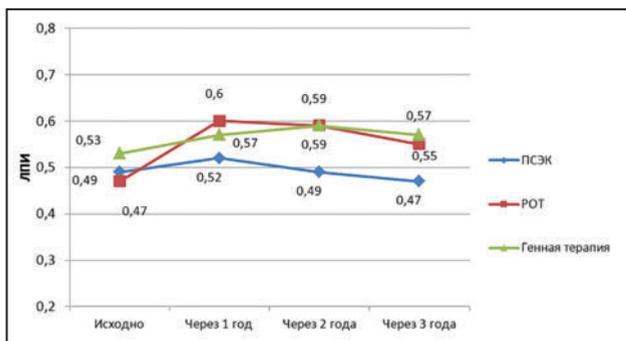


Рис. 1. Динамика средних значений лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у больных с исходной IIБ стадией заболевания.

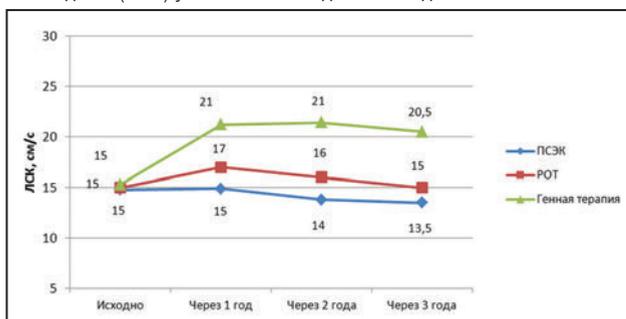


Рис. 2. Динамика средних значений линейной скорости кровотока (ЛСК) у больных с исходной IIБ стадией заболевания.

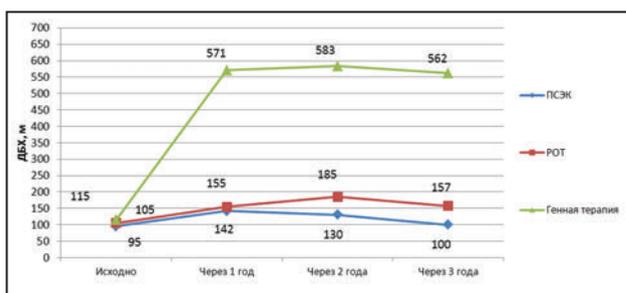


Рис. 3. Динамика средних значений дистанции безболевой ходьбы (ДБХ) у больных с исходной IIБ стадией заболевания.

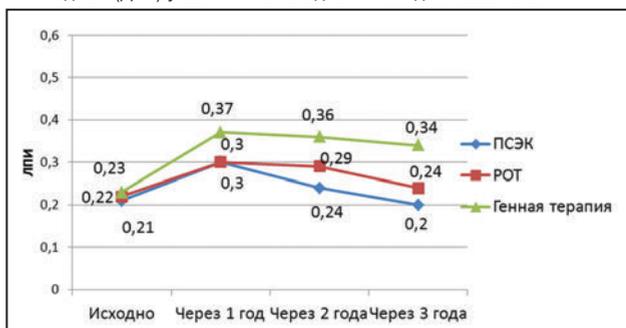


Рис. 4. Динамика средних значений лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у больных с исходной III стадией заболевания.

ревазуляризации нижних конечностей уже доказана. Кроме того, по требованиям двух протоколов клинического исследования препарата на основе гена VEGF165, больные с IV стадией ХИНК исключались из исследования. Все пациенты на протяжении 3 лет наблюдения проходили стандартный

курс сосудистой терапии согласно рекомендациям Трансатлантического консенсуса (TASC II).

Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от примененного способа лечения ХОЗАНК: I группа — 39 пациентов, которым в качестве основного компонента комплексного лечения использовалась ПСЭК; II группа — 42 человека, у которых использовалась РОТ большеберцовой кости по методике, разработанной в клинике (Пособие для врачей. Методические рекомендации № 98/95 МЗ РФ, 1998); III группа — 40 больных, в основу комплексной терапии которых было положено лечение препаратом на основе гена VEGF165.

Пациенты всех групп по основным исходным параметрам значимо не отличались, что позволило в дальнейшем сравнивать результаты их лечения. В таблице 2 представлены исходные данные по возрасту, полу и клиническому статусу больных в сравниваемых группах.

Для оценки результатов использованы следующие методы обследования: тредмил-тест для определения дистанции безболевой ходьбы (угол наклона дорожки 0°; скорость — 1 км/час); ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и линейной скорости кровотока (ЛСК) по берцовым артериям в области голеностопного сустава.

Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA, версия 7.0. Для тестирования различий использовали U-критерий Манна-Уитни, непараметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления эффективности комплексного лечения с использованием различных методик и объективности сравнения каждая из групп была дополнительно разделена на 2 подгруппы в зависимости от исходной степени ХИНК: подгруппа «а» — больные с IIБ стадией ХИНК, подгруппа «в» — больные с III стадией ХИНК. Соответственно, в подгруппу 1а включен 21 больной, в подгруппу 1в — 18 больных; в подгруппу 2а — 25 больных, в подгруппу 2в — 17 больных; в подгруппу 3а — 22 больных, в подгруппу 3в — 18 больных.

Изменение значений параметров ДБХ, ЛПИ и ЛСК в течение сроков наблюдения в трех группах больных представлены в табл. 3, 4 и 5.

Сравнительный анализ по первичному и вторичным критериям эффективности в трех исследуемых группах представлен на рис. 1–6.

Изменения показателей ЛПИ у больных с IIБ стадией ХИНК представлены на рис. 1. Отмечено, что в течение первого года наблюдения больший прирост

показателя отмечен после выполнения РОТ. Через 2 года наблюдения показатели ЛПИ после РОТ и генной терапии сравнялись, а в дальнейшем незначительно снизились. Значимого прироста данного критерия после ПСЭК не отмечено. Не отмечено статистически значимых различий по этому критерию эффективности между генной терапией и РОТ в течение всего периода наблюдения. Операция ПСЭК на протяжении 3 лет показала статистически значимый худший результат по сравнению с другими способами лечения.

Изменения средних показателей ЛСК у больных с исходной ПБ стадией ХИНК представлены на рис. 2. Прирост значений данного вторичного критерия был статистически значимо больше после генной терапии во все сроки наблюдения по сравнению с непрямыми способами ревазуляризации ($p < 0,05$). Увеличение ЛСК после выполнения РОТ на протяжении первого и второго года оказалось более значимо по сравнению с ПСЭК ($p = 0,05$).

Дистанция безболевого ходьбы – первичный критерий эффективности лечения у больных с ХИНК. От этого параметра в значительной степени зависит качество жизни пациентов. Динамика ДБХ у больных с исходной ПБ стадией заболевания представлена на рис. 3. Как видно на графике показатели первичного критерия эффективности после генной терапии были значительно выше, чем при остальных видах лечения. Большая часть больных (71%) перешла во ПА стадию заболевания, что надо рассматривать как значительное улучшение. Важно отметить, что этот результат оставался стабильно высоким на протяжении всех 3 лет наблюдения (статистическая значимость различий между генной терапией и другими методами лечения от 0,0001 до 0,0004). При использовании не прямых способов ревазуляризации положительные изменения в ДБХ были значительно скромнее, хотя необходимо отметить, что результаты после применения РОТ через 2 и 3 года были статистически значимо лучше, чем после выполнения ПСЭК ($p = 0,006$). К концу третьего года отмечено снижение их значений как следствие снижения их положительного воздействия на дистальный кровоток в нижних конечностях.

Ампутации конечностей при исходной ПБ стадии заболевания во всех трех группах больных в течение всего срока наблюдения не выполнялись.

При III стадии ХИНК значения ЛПИ были статистически значимо выше после геннотерапев-

Анализ причин смерти больных

Таблица 6

Группа больных (вариант лечения)	Причина смерти					Всего
	ОИМ		ОНМК	Онкологическая патология	Травма	
	После ампутации	Прогрессирование ИБС				
Группа I (ПСЭК)	2	2	2	1	–	7 (17,9%)
Группа II (РОТ)	1	2	2	–	1	6 (14,3%)
Группа III (генная терапия)	1	2	–	–	–	3 (7,5%)
Общая смертность	10 (8,3%)		4 (3,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	16 (13,2%)

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

тического лечения по сравнению с обоими видами непрямого ревазуляризации. На протяжении двух- и трехлетнего периода наблюдения данный показатель после выполнения РОТ был статистически значимо выше, чем после ПСЭК (рис. 4).

Изменения ЛСК были также более выражены после геннотерапевтического лечения во всех периодах наблюдения по сравнению с методами непрямого ревазуляризации. Данный показатель, также как и предыдущий, имел более выраженную динамику после выполнения РОТ, чем после ПСЭК (рис. 5).

Значительно лучший результат при применении генной терапии отмечен при оценке изменений ДБХ при исходной III стадии ХИНК (рис. 6). Часть больных (44%) по клиническим данным перешли в более легкую стадию заболевания (ПБ), а 33% – даже во ПА стадию ХИНК. Стабильно высокий результат на протяжении всего периода наблюдения отмечен также, как и при исходной ПБ стадии заболевания (статистическая значимость различий между генной терапией и другими методами лечения от 0,001 до 0,0005). Небольшой прирост ДБХ после ПСЭК сохранялся на протяжении 1 года наблюдения, а при применении РОТ – на протяжении 2 лет. Статистически значимое различие по этому критерию отмечено между обоими способами непрямого ревазуляризации на втором году наблюдения ($p = 0,01$). В дальнейшем различия были статистически незначимы.

Анализ сохранности конечностей по Каплану–Майеру представлен на рис. 7, а анализ причин смерти в трех группах – в табл. 6. Основная причина летального исхода у больных с ХОЗАНК – ишемическая болезнь сердца. Четверо больных умерли от острого инфаркта миокарда после выполнения ампутации. Здесь есть прямая связь прогрессирования ишемии нижней конечности с неблагоприятным исходом. На втором месте по причинам смерти также стоит сосудистая патология – острое нарушение мозгового кровообращения. Другие причины летальных исходов (онкологические причины, травма) отмечены в единичных наблюдениях.

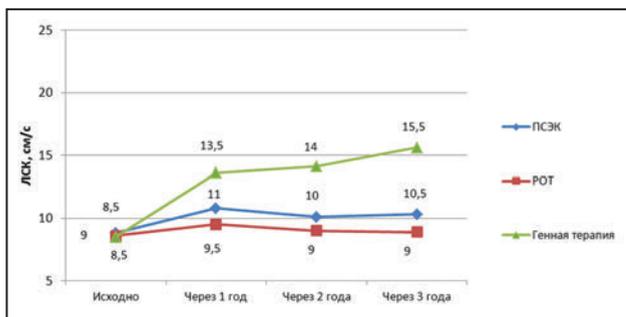


Рис. 5. Динамика средних значений линейной скорости кровотока (ЛСК) у больных с исходной III стадией заболевания.

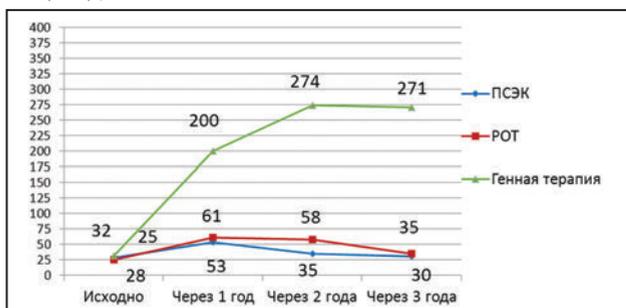


Рис. 6. Динамика средних значений дистанции безболевого ходьбы (ДБХ) у больных с исходной III стадией заболевания.

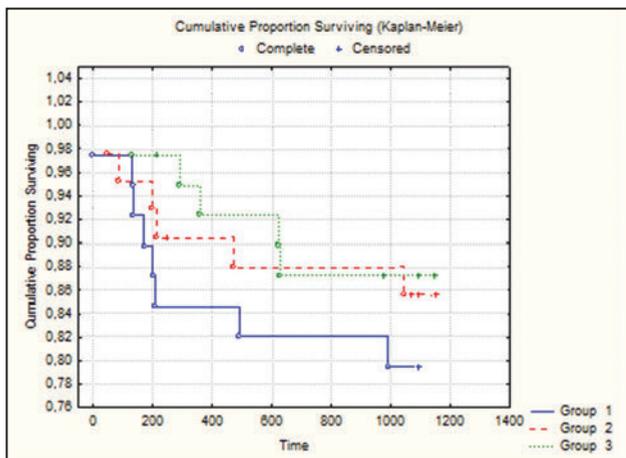


Рис. 7. Кумулятивная сохранность конечности в группах: группа 1 – ПСАК; группа 2 – РОТ; группа 3 – генотерапевтическое лечение; по оси абсцисс – срок наблюдения (в днях).



Рис. 8. Интегральный результат лечения в сравниваемых группах через 3 года наблюдения.

Несмотря на то, что летальность в группе использования генной терапии ниже, чем при двух других методах лечения, мы не считаем возможным сделать вывод о прямом влиянии этого метода на снижение летальности, так как лучший результат получен за счет отсутствия в этой группе летальных исходов от причин, не связанных напрямую с ишемией нижних конечностей.

Интегральную оценку отдаленных результатов лечения больных с ХОЗАНК в зависимости от использованного метода лечения проводили по следующим критериям: хороший результат – снижение степени ХИНК с ПБ и ПП до ПА стадии и сохранение этой степени в течение трехлетнего периода наблюдения; удовлетворительный результат – уменьшение степени ХИНК с ПП до ПБ стадии и сохранение этой степени в течение трехлетнего периода или стабильное течение заболевания на протяжении всех трех лет (сохранение исходной ПБ стадии ХИНК); неудовлетворительный результат – ампутация конечности, летальный исход от любой причины, рецидив критической ишемии нижней конечности (ХИНК III или IV стадии). Результаты интегральной оценки представлены на рис. 8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в специализированном и общехирургическом стационаре вспомогательных операций (ПСАК или РОТ) при лечении больных с ХОЗАНК, при отсутствии возможности выполнения прямой реконструкции имеет достаточную эффективность на протяжении трехлетнего периода при ПБ стадии ХИНК. Сохранность конечностей в обеих группах при этом составила 100%. При III стадии ХИНК эффективность обоих способов хирургического лечения значительно снижается. Сохранность конечностей через 3 года после ПСАК составила 47%, после РОТ – 54%.

Применение генной терапии в комплексном лечении при ПБ стадии ХИНК привело к значительному клиническому улучшению у 75% больных – степень ХИНК снизилась до ПА. Полученный результат оставался стабильным на протяжении всего срока наблюдения. Сохранность конечностей составила 100%. При III стадии ХИНК положительный клинический эффект на протяжении всего срока наблюдения отмечен в 72% наблюдений. Сохранность конечностей составила 78%.

Эффективность использования препарата на основе гена VEGF165 в сроки наблюдения до 3 лет значительно превосходит эффективность не прямых реваскуляризаций у больных с ПБ и ПП стадиями ХИНК. При использовании генотерапии получено 83% положительных результатов, из них 53% хороших результатов и 30% удовлетворительных. Общее

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



 **НЕОВАСКУЛГЕН**[®]
новые сосуды для новых возможностей

- Первый в Европе препарат для терапевтического ангиогенеза^{1,2}
- При невозможности проведения реконструктивной или эндоваскулярной операции для лечения ишемии нижних конечностей* в связи с характером и распространенностью поражения
- Увеличивает дистанцию безболевого ходьбы до 700%³
- Доказанная эффективность в течение 3-х лет³

**синдром хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза, включая хроническую критическую ишемию нижних конечностей*

Регистрационное удостоверение №ЛП-000671 от 28.09.2011

www.ishemii.net

1. При запросе Therapeutic Angiogenesis на www.ema.europa.eu

2. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

3. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др. Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова 2014; 4: 40-45.

количество положительных результатов лечения после ПСЭК составило 62%, после РОТ — 71%, но при этом в их структуре имелись только удовлетворительные результаты.

В дальнейшем необходимо накапливать новый клинический материал и продолжать работу по изучению отдаленных результатов генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В.** Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. М.: МИА; 2010: 214.
2. **Джафф М.Р., Молер Э.Р.** Заболевания периферических артерий. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 224.
3. **Бокерия Л.А., Алекян Б.Г.** Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2012 год. М. 2013; 105.
4. **Покровский А.В., Гонтаренко В.Н.** Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 году. М. 2013; 95.
5. **Гавриленко А.В., Кохан Е.П., Абрамян А.В. и др.** Применение поясничной симпатэктомии в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей — современный взгляд на проблему. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2004; 10(3): 90–96.
6. **Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В.** Мировой опыт и тенденции генной терапии ишемических заболеваний. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011; 17(2): 145–154.
7. **Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Константинов Б.А.** 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.
8. **Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др.** Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18(3): 19–26.

REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH
CHRONIC LOWER-LIMB ISCHAEMIA BY MEANS OF INDIRECT
REVASCLARIZATION AND GENE THERAPY

Chervyakov Yu.V.^{1,2}, Staroverov I.N.^{1,2}, Vlasenko O.N.², Nersesyan E.G.^{2,3}, Isaev A.A.⁴, Deev R.V.⁴

¹ Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Department of Vascular Surgery,

² Chair of Surgery, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University Yaroslavl,

³ Department of Adult Surgery, Vorkuta Hospital of Emergency Medical Care, Vorkuta,

⁴ Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia

Presented herein are comparative remote results of combined surgical treatment of 121 patients with stage IIB–III lower limb chronic ischaemia (LLCI) by means of indirect revascularization (lumbar sympathectomy – LSE and revascularizing osteotriphication of the tibial bone – ROT) and gene therapy using the first registered Russian gene therapeutic agent Neovasculgen®. Depending on the LLCI degree and the method of treatment, during 3 years we assessed such parameters as the limb salvage rate, pain-free walk distance (PFWD), ankle-brachial index (ABI) and linear blood velocity (LBV).

An increase in the PFWD in patients with initial stage IIB LLCI in the group of gene therapy was considerably higher than in other types of treatment ($p=0.0001–0.0004$). Using indirect methods of revascularization was accompanied and followed by less positive alterations in the PFWD values which by the end of the third year of follow up were observed to decrease. The values of PFWD after ROT at 2 and 3 years were higher than after LSE ($p=0.006$).

During the first year of follow up the highest increment of the ABI was observed after ROT. At two years, the ABI values after ROT and gene therapy became equal. The worst result during 3 years as compared with other methods of treatment was demonstrated by LSE ($p=0.006$). Changes in ABI after gene therapy were statistically significant at all terms of follow up ($p=0.008–0.02$). There were no limb amputations in the remote period of follow up in patients with the initial stage IIB of the disease.

Patients with initial stage III LLCI also showed a considerably better result by the increment of increased PFWD after gene-therapeutic treatment ($p=0.001–0.0005$). A small increment of the PFWD after LSE maintained during 1 year and after LSE during 2 years. The ABI values in all periods of follow up were higher after gene therapy ($p=0.01–0.003$). During the 2- and 3-year period the increment of this parameter after ROT was more significant than after LSE ($p=0.046–0.05$). Changes in the ABI after gene therapy at all terms also turned out to be more substantial ($p=0.03–0.008$). An increase in the LBV during the first and second years after ROT turned out more significant as compared to LSE ($p=0.05$).

The limb salvage rate in patients with initial stage III LLCI during the whole period after gene therapy amounted to 78%, after ROT being 54% and after LSE equalling 45%.

Key words: gene therapy, chronic obliterating diseases of lower-limb arteries, lower limb chronic ischaemia, Neovasculgen, lumbar sympathectomy, revascularizing osteotriphication.

Адрес для корреспонденции:

Червяков Ю.В.

Тел.: 8 (4852) 58-96-51

Факс: 8 (4852) 24-83-46

E-mail: Cheryurval@yandex.ru

Correspondence to:

Chervyakov Yu.V.

Tel.: 8 (4852) 58-96-51

Fax: 8 (4852) 24-83-46

E-mail: Cheryurval@yandex.ru