

## Влияние генной терапии на качество жизни и изменение объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с периферическим атеросклерозом

Ю.В. ЧЕРВЯКОВ, И.Н. СТАРОВЕРОВ, О.Н. ВЛАСЕНКО

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, 150000, Российская Федерация

Областная клиническая больница, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7, 150062, Российская Федерация

**Цель исследования** Оценить результаты генной терапии у больных с ХОЗАНК II и III стадии в сроки до 3х лет.

**Материалы и методы** Располагаем опытом использования первого зарегистрированного отечественного генотерапевтического препарата на основе гена *vegf 165* в комплексном лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) при II и III стадиях по А.В. Покровскому – Фонтейну в количестве 65 наблюдений. Из них прослежены отдаленные результаты лечения в сроки свыше 3-х лет у 45 человек (II ст. – 27 пациентов, III ст. n=18). Средний возраст больных составил  $63,3 \pm 5,8$ . Оценка результатов проведена в зависимости от исходной стадии заболевания. Эффективность лечения оценивалась следующими методами: 1. Определение качества жизни (физического и психологического компонентов здоровья) производилось в помощью русифицированной версии стандартного опросника SF 36; 2. Дистанция безболевого ходьбы (ДБХ) определялась при проведении тредмил-теста (скорость ходьбы 1 км/час, угол наклона 0°); 3. Сохранность конечностей; 4. Выживаемость больных.

**Результаты и их обсуждение** Значительно улучшились показатели качества жизни через 1 год наблюдения с последующим сохранением положительного результата в течение 3-х лет у всех пациентов с II стадией ХОЗАНК. Среднее значение физического компонента здоровья (ФКЗ) при включении в клиническое исследование (КИ) составило  $29,0 \pm 6$  баллов. В течение первого года показатель возрос до  $42,2 \pm 8$ . В дальнейшем отмечен дальнейший рост до уровня  $47,6 \pm 9$  к концу срока наблюдения. Психологический компонент здоровья (ПКЗ): исходно  $34,2 \pm 4,0$  балла, за первый год наблюдения увеличился до  $52,9 \pm 5$ , а за 2 и 3 годы стабилизировался и достиг отметки  $54,8 \pm 6$ . Среднее значение ДБХ -  $159 \pm 123$  м, через 1 год -  $676 \pm 542$ , через 2 года  $704 \pm 475$ , через 3 года -  $654 \pm 415$  м. Сохранность конечностей на протяжении всего срока наблюдения составила 100%, выживаемость – 88,9%.

У пациентов с III стадией ХОЗАНК исходное значение ФКЗ составило  $22,3 \pm 1,3$  баллов. В течение первого года показатель возрос до  $31,4 \pm 9,3$  и в дальнейшем отмечено его постепенное увеличение до  $37,5 \pm 9,0$  к концу 3 года. Изменения ПКЗ были более значимы. При включении в КИ -  $25,2 \pm 4,3$  балла, за первый год наблюдения увеличение до  $36,2 \pm 11$ . За 2 и 3 годы данный показатель продолжил свой рост и достиг отметки  $51,1 \pm 8,3$  балла. Исходно среднее значение ДБХ -  $31,5 \pm 25$  м, через 1 год -  $200 \pm 107$ , через 2 года -  $274 \pm 72$ , через 3 года -  $271 \pm 63$  м. Сохранность конечностей за весь период наблюдения - 78%. В трех наблюдениях в течение первого года и в одном в течение второго года выполнены ампутации нижних конечностей на уровне бедра по поводу прогрессирования хронической ишемии. Выживаемость в этой группе составила 100%.

**Выводы** Применение одного курса лечения препаратом на основе гена *vegf 165* у больных с II и III стадиями ХОЗАНК по А.В. Покровскому-Фонтейну приводит к стойкому положительному эффекту у большинства пациентов в отдаленном периоде до трех лет и не требует повторных курсов генной терапии. У 82% пациентов отмечено улучшение как физического, так и, в большей степени, психологического компонентов качества жизни; отмечено значительное увеличение ДБХ, повысилась их повседневная активность. У всех пациентов отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий; зафиксирована стабилизация полученных результатов. Выживаемость составила 93,3%.

**Ключевые слова.** Атеросклероз, хроническая ишемия нижних конечностей, генотерапевтическое лечение, качество жизни.

## Effect of gene therapy for quality of life and change of objective indexes blood supply of the lower limbs in patients with peripheral atherosclerosis

U.V. CHERVYAKOV, I.N. STAROVEROV, O.N. VLASENKO

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Revolyutsionnaya st. 5, 150000, Russia

Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Yakovlevskaya st. 7, 150062, Russia

**The purpose of the study** To evaluate the results of gene therapy in patients with HODLLA stage II and III within the period up to 3 years.

**Materials and methods** We have experience of using the first registered domestic genetic drug based on gene *vegf 165* in treatment of patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries (HODLLA) for stages II and III of A.V. Pokrovsky - Fontaine in the amount of 65 observations. Of these, traced long-term outcomes in terms of over 3 years, 45 people (II stage - 27 patients, III st. N = 18). The average age of patients was  $63,3 \pm 5,8$ . Evaluation results performed depending on the initial stage of the disease.

© Ю.В. Червяков, И.Н. Староверов, О.Н. Влияние генной терапии на качество жизни и изменение объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с периферическим атеросклерозом. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 4: 318-324.

The efficacy of treatment was evaluated by the following methods: 1. Determination of the quality of life (physical and psychological components of health) was made in using Russian version of the standard questionnaire SF 36; 2. pain-free walking distance was determined during the treadmill-test (walking speed of 1 km/h, the angle of 0°); 3. save the leg; 4. the survival rate of patients.

**Results and their discussion** Significantly improved quality of life at 1 year follow-up, and then save a positive result for 3 years for all patients with stage II disease. The average value of the physical health component for inclusion in the clinical trial was  $29,0 \pm 6$  points. During the first year PH had increased to  $42,2 \pm 8$ . In the future, marked by a further increase to the level of  $47,6 \pm 9$  to the end of the observation period. The mental component of health initially  $34,2 \pm 4,0$  points, in the first year of observation MH increased to  $52,9 \pm 5$ , and 2 and 3 years was stabilized and reached  $54,8 \pm 6$ . The average value of pain-free walking distance was  $159 \pm 123$  m, to the end of 1 year -  $676 \pm 542$  m, to the end of 2 year it was  $704 \pm 475$  m, 3 years -  $654 \pm 415$  m. A safety limb throughout the observation period was 100%, survival rate - 88.9%.

Patients with stage III HODLLA original value PH was  $22,3 \pm 1,3$  points. During the first year had increased to  $31,4 \pm 9,3$  and further noted its gradual increase to  $37,5 \pm 9,0$  at the end of 3 years. MH changes were more significant. When included in the CI it was  $25,2 \pm 4,3$  points, for the first year of follow-up increase in  $36,2 \pm 11$ . For 2 and 3 years, he continued to grow and reached  $51,1 \pm 8,3$  points. Initially, the average value of pain-free walking distance was  $31,5 \pm 25$  m, to the end of 1 year -  $200 \pm 107$  m, after 2 years -  $274 \pm 72$  m, after 3 years -  $271 \pm 63$  m. Save the limb for the entire observation period - 78%. Three observations in the first year and one in the second year of lower limb amputations performed at the level of the thigh on the progression of chronic ischemia. The survival rate in this group was 100%.

**Conclusion** The use of a single course of treatment based on gene vegf 165 in patients with stage II and III of HODLLA A.V. Pokrovsky-Fontaine classification leads to a stable positive effect in the large majority of patients in long-term period of three years and does not require repeated courses of gene therapy. In 82% of patients showed improvement, both physical and, to a greater extent, the psychological component of quality of life; It showed a significant increase in pain-free walking distance, increased their daily activity. All patients showed good tolerability and lack of side effects; fixed stabilization of the results. The survival rate was 93.3%.

**Keywords.** Atherosclerosis, chronic lower limb ischemia, gene treatment, quality of life.

Понятие "качество жизни" сегодня прочно вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике [1]. Существует множество определений этого термина, включающих такие ключевые факторы, как показатели физического здоровья, социального положения, психического состояния пациента и другие.

Согласно рекомендациям всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни определяется как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества (с учетом культуры и систем ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустойчивости. Другими словами, качество жизни – это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [2].

Заболеваемость хроническими облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ХОЗАНК) составляет свыше 3% всего населения Земного шара [3]. По данным американских исследований, от 15 до 20% населения в возрасте старше 60 лет имеют признаки хронической ишемии нижних конечностей, требующей специального лечения, в том числе хирургической коррекции [4]. Перемежающейся хромотой страдает около 5% лиц пожилого возраста в Российской Федерации (РФ), т.е. около 2 миллионов человек [3]. У 50% больных заболевание может протекать бессимптомно, 40% страдают от перемежающейся хромоты, а у 5-10% развивается критическая ишемия [4]. Таким образом, количество пациентов, нуждающихся в постоянном

специализированном лечении и наблюдении, по Российской Федерации составляет около 1 миллиона человек.

Несмотря на то, что в арсенале сосудистых хирургов имеется много видов хирургической коррекции хронических заболеваний артерий нижних конечностей, около 20-30% пациентов относятся к «неоперабельным», что связано с дистальными или многоэтажными формами поражений сосудов, имеют общее тяжелое соматическое состояние. Выполнение сосудистых реконструкций у этих пациентов весьма ограничено в связи с большим количеством тромбозов зон реконструкции в ближайшем послеоперационном периоде. В таких случаях необходимо искать новые, альтернативные способы лечения периферического атеросклероза.

Одним из новых путей в лечении данной группы пациентов может быть использование генно-терапевтических методов, направленных на обеспечение эффективного неоангиогенеза в поражённых конечностях. Опыт зарубежных коллег и отечественных исследователей показывает возможности терапевтического ангиогенеза, как метода, способствующего сохранению конечности, увеличивающего дистанцию безболевой ходьбы и улучшающего показатели качества жизни на много эффективнее, чем стандартная фармакотерапия [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Терапевтический ангиогенез – это направленная индукция образования новых капилляров от посткапиллярных венул, активация эндотелиальных клеток, экспрессия протеаз, деградация внеклеточного матрикса, пролиферация и миграция этих клеток, образование ими первичных

высокопроницаемых сосудистых структур, последующую стабилизацию и "взросление" этих структур за счет привлечения перicyтов и гладкомышечных клеток и организация их в сложную трехмерную сосудистую сеть [13, 14].

Используя накопленные данные о терапевтическом ангиогенезе, на базе ОАО «Институт стволовых клеток человека», г. Москва, был разработан препарат «Неоваскулген» для лечения хронической артериальной ишемии. Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Препарат вводится в мышцы ишемизированной конечности пациента, в результате происходит стимуляция неоангиогенеза – увеличение количества сосудов (артерий, вен, капилляров) в местах инъекции, что приводит к улучшению кровоснабжения конечности и уменьшению степени ишемии. В 2009-2010 годы препарат прошел клиническое исследование (КИ), в 2011 году был зарегистрирован Министерством здравоохранения Российской Федерации и внесен в Государственный реестр лекарственных средств РФ (регистрационный номер ЛП-000671) [15].

Цель исследования – оценка динамики качества жизни и объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей на протяжении 3х лет после проведения генной терапии у больных с ХОЗАНК II и III стадии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна.

### Материалы и методы

Располагаем опытом генотерапевтического лечения больных с ХОЗАНК в количестве 75 наблюдений. Отдаленные результаты лечения в сроки свыше трех лет и качество жизни больных за этот период прослежены у 45 из них. За 2009 и 2010 годы в исследование были включены 45 человек (36 мужчин и 9 женщин). Соотношение мужчин и женщин составило 4:1. Возраст пациентов варьировал от 40 до 78 лет и в среднем составил  $63,3 \pm 5,8$  года. Больные разделены на 2 группы в зависимости от исходной стадии заболевания. Первая группа – 27 больных с II стадией ХОЗАНК, вторая группа – 18 пациентов с III стадией по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. Всем больным проведено введение препарата «Неоваскулген» двукратно внутримышечно в ишемизированную конечность в дозировке 1,2 мг с интервалом в 7-14 дней.

Лечение проводилось на фоне обязательной стандартной сосудистой терапии согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями периферических артерий, включающим постоянный прием антиагрегантов, статинов, дозированную нагрузочную ходьбу, гиполипидемическую диету.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в КИ. Критериями

включения были полная проходимость проксимального артериального русла (аорто-бедренной зоны), наличие неоперабельного дистального поражения или анатомо-функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока. Критериями исключения являлись: декомпенсация функции любого органа или системы (в том числе и критическая ишемия нижних конечностей IV ст. с трофическими изменениями), острое инфекционное заболевание, возраст старше 80 лет, онкологическое заболевание в сроки менее 5 лет до начала исследования.

После проведения курса лечения генным препаратом, производился обязательный мониторинг здоровья пациентов с обследованием (лабораторные показатели крови и мочи, электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости; при необходимости использовали фиброгастроуденоскопию, фиброколоноскопию, УЗИ органов малого таза) через 1, 2 и 3 года наблюдения.

Методы исследования.

1. Стандартный опросник SF 36 (русская версия SF 36 [1]). При каждом визите (перед введением препарата, через 1, 2 и 3 года наблюдения) пациентам выдавался опросник, где они оценивали при помощи шкалы баллов свое состояние за последний год. Анкета включает 36 вопросов, которые отражают 9 концепций (шкал) здоровья: физическую работоспособность, социальную активность, степень ограничения физической работоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность или утомляемость, боль, общую оценку здоровья и его изменения. Опросник обеспечивает количественное определение качества жизни по указанным шкалам [1]. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале.

2. Тредмил-тест проводился при помощи беговой дорожки на ровной поверхности (угол наклона 0 градусов) со скоростью 1 км/час до появления болей в нижних конечностях.

3. Транскутанное напряжение кислорода на концевой фаланге 1 пальца стопы (ТКНК).

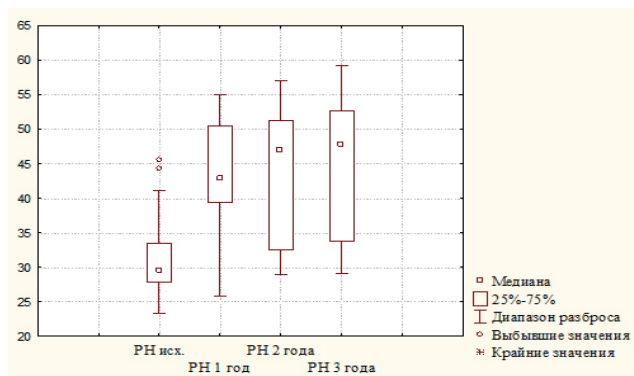
4. Линейная скорость кровотока (ЛСК) на задней большеберцовой артерии в области лодыжки.

5. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

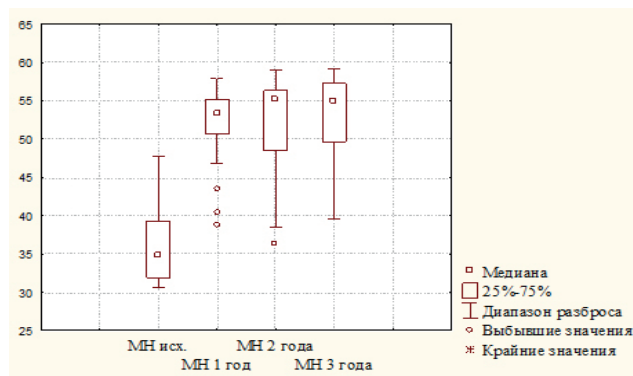
Методы статистического анализа. Полученные количественные данные обрабатывали стандартным для медицинских исследований набором статистических методов. Использовались: среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения выборок применялся непараметрический критерий Wilcoxon. Полученные данные отображали графически в виде коробчатых диаграмм.

### Результаты и их обсуждение

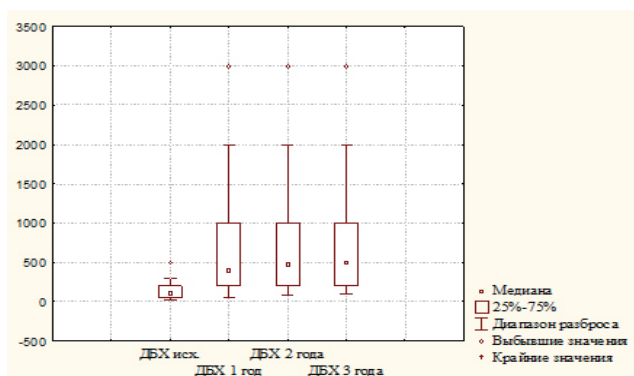
Осложнений, связанных с введением препарата, не зафиксировано. Не зарегистрировано случаев по-



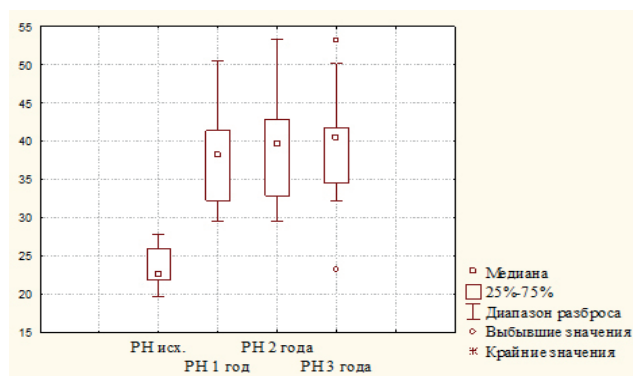
**Рис. 1.** Динамика изменения физического компонента здоровья (PH) за 3 года наблюдения у пациентов 1 группы  
**Fig. 1.** Dynamics of changes in the physical component of health (PH) 3-year follow-up in patients of group 1



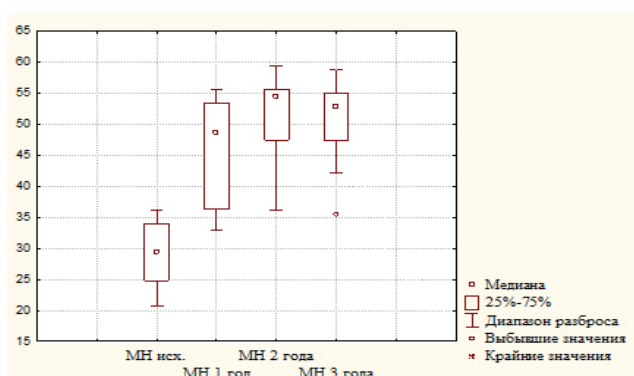
**Рис. 2.** Динамика изменения психологического компонента здоровья (MH) за 3 года наблюдения у пациентов 1 группы  
**Fig. 2.** Dynamics of mental health component (MH) over 3 years follow-up in patients of group 1



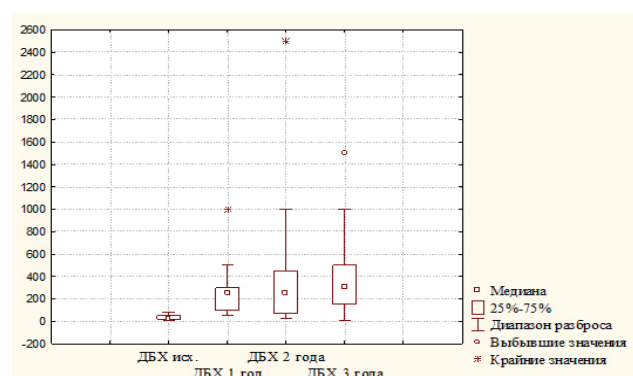
**Рис. 3.** Динамика изменения дистанции безболевого ходьбы за 3 года наблюдения у пациентов 1 группы  
**Fig. 3.** Dynamics of changes in pain-free walking distance in 3 years follow-up in patients of group 1



**Рис. 4.** Динамика изменения физического компонента здоровья (PH) за 3 года наблюдения у пациентов 2 группы  
**Fig. 4.** Dynamics of changes in the physical component of health (PH) 3-year follow-up, patients in group 2



**Рис. 5.** Динамика изменения психологического компонента здоровья (MH) за 3 года наблюдения у пациентов 2 группы  
**Fig. 5.** Dynamics of mental health component (MH) over 3 years follow-up, patients in group 2



**Рис. 6.** Динамика изменения дистанции безболевого ходьбы у пациентов 2 группы за 3 года наблюдения  
**Fig. 6.** Dynamics of changes in pain-free walking distance in patients 2 groups at 3-year follow

явления трофических расстройств, аллергических реакций в месте инъекций препарата. Не отмечено возникновения онкологической патологии на протяжении всего срока наблюдения.

Значительно улучшились показатели качества жизни через 1 год наблюдения с последующим сохранением положительного результата в течение 3х лет у всех пациентов 1 группы (II стадия ХОЗАНК). Данные динамики физического компонента здоровья представлены на рисунке (рис. 1). Исходно, у пациентов этой группы среднее значение физического компонента равнялось  $31,2 \pm 6,2$  балла. Через 1 год наблюдения показатель значительно увеличился и составил в среднем  $43,3 \pm 8,4$ . За второй и третий годы наблюдения он стабилизировался на отметке  $44,5 \pm 9,4$  и  $44,7 \pm 9,6$  баллов соответственно. Различия между исходными значениями и последующими показателями в сроки до трех лет оказались статистически значимы ( $p=0,000$ ).

Психологический компонент здоровья. При включении в КИ в первой группе он составлял в среднем  $35,9 \pm 4,3$  балла, за первый год наблюдения он значительно увеличился до  $51,8 \pm 4,9$ , а за 2 и 3 годы стабилизировался и достиг отметки  $52,3 \pm 6,5$  и  $53,1 \pm 5,9$  соответственно. Различия между исходными значениями и последующими показателями в сроки до трех лет оказались статистически значимы ( $p=0,000$ ). Результаты изменения психологического компонента здоровья представлены на рисунке (рис. 2).

Одним из основных компонентов физического здоровья, влияющего на качество жизни у больных с хронической ишемией нижних конечностей, является дистанция безболевого ходьбы. Исходно ее среднее значение в 1 группе составило  $159 \pm 123$  м, через 1 год отмечается значительное увеличение показателя ДБХ до  $676 \pm 542$  м, и в течение последующих лет наблюдения он стабилизировался и составил через 2 года  $704 \pm 475$  м, через 3 года  $654 \pm 415$  м (рис. 3).

Различия между исходными и последующими значениями в сроки до трех лет оказались статистически значимы ( $p=0,005$ ).

Увеличение ЛПИ у пациентов к концу первого года составило  $+0,04$  (90% ДИ = от 0 до 0,18) со среднего значения  $0,53 \pm 0,05$  до  $0,57 \pm 0,04$ . Через 3 года ЛПИ составил  $0,57 \pm 0,03$ . Изменения этого критерия эффективности в конце исследования были статистически малозначимы. В течение первого года увеличение ЛСК составило  $+5,9$  см/сек. (90% ДИ = от 2 до 17) со среднего значения  $15,3 \pm 2,1$  см/сек. до  $21,2 \pm 2,5$  см/сек. Через 3 года ЛСК =  $20,5 \pm 2,1$  см/сек. ( $+5,3$  см/сек. (90% ДИ = от 2 до 19)) ( $p=0,012$ ). Увеличение ТКНК через 1 год составило  $+19,8$  мм рт. ст. (95% ДИ = от 10 до 31) со среднего значения  $70,1 \pm 9$  до  $89,9 \pm 7$ . Через 3 года ТКНК оставался на стабильно высоком уровне:  $90,6 \pm 4$  мм рт. ст. ( $+20,5$  мм рт. ст. (95% ДИ = от 8 до 26)) ( $p=0,00014$ ). Сохранность конечностей на протяжении всего срока наблюдения в данной группе составила 100%, выживаемость – 88,9% (один пациент умер

на первом году наблюдения и двое на третьем году от острого инфаркта миокарда).

У пациентов 2 группы с III степенью ХОЗАНК, мы так же отметили значительное увеличение всех показателей оценки качества жизни, по сравнению с исходными данными. Среднее значение физического компонента здоровья при включении в КИ составило  $23,5 \pm 2,5$  балла. В течение первого года показатель возрос до  $37,7 \pm 5,9$  и в дальнейшем отмечено его постепенное увеличение до  $40,1 \pm 7,4$  к концу 2 года, и незначительное снижение за 3 год до  $39,6 \pm 7,7$  балла. Различия между исходными значениями и последующими показателями в сроки до трех лет оказались статистически значимы ( $p=0,000$ ). Динамика физического компонента здоровья во 2 группе представлена на рисунке (рис. 4).

Изменения психологического компонента были более значимы. При включении в КИ средний показатель составлял  $28,9 \pm 5,1$  балла, за первый год наблюдения увеличился до  $46,0 \pm 8,5$ . За 2 год он продолжил свой рост и достиг отметки  $51,0 \pm 7,6$  балла. За третий год наблюдения произошло незначительное снижение показателей психологического компонента здоровья, что составило  $50,7 \pm 6,6$  балла. Различия между исходными значениями и последующими показателями в сроки до трех лет оказались статистически значимы ( $p=0,000$ ) (рис. 5).

При оценке ДБХ, исходно среднее значение у пациентов 2 группы равнялось  $31,5 \pm 25$  м, через 1 год показатель значительно увеличился и достиг отметки  $200 \pm 107$  м. На протяжении двух лет сохранялась положительная динамика и к его концу ДБХ составила  $274 \pm 72$  м, за 3 год отмечена стабилизация показателя на цифрах  $271 \pm 63$  м (рис. 6). Различия между исходными значениями и последующими показателями в сроки до трех лет оказались статистически значимы ( $p=0,005$ ).

Отмечен статистически значимый прирост ЛПИ, который за первый год составил  $+0,14$  (95% ДИ = от 0,13 до 0,20) со среднего значения  $0,23 \pm 0,09$  до  $0,37 \pm 0,06$ . В дальнейшем показатель достоверно не изменился и составил через 3 года  $0,34 \pm 0,03$  ( $+0,11$  (95% ДИ = от 0,09 до 0,23)) ( $p=0,015$ ). Годовое увеличение ЛСК составило  $+5,1$  см/сек (90% ДИ = от 3 до 7) со среднего значения  $8,5 \pm 9$  до  $13,6 \pm 8$  см/сек.

Даже через 3 года продолжалась регистрироваться положительная динамика. Среднее значение ЛСК составило  $15,6 \pm 7$  ( $+7,1$  см/сек (90% ДИ = от 7 до 13)) ( $p=0,0024$ ).

Средний прирост ТКНК за 12 месяцев составил  $+31,5$  мм рт. ст. (95% ДИ = от 14 до 22) со среднего значения  $46,3 \pm 15$  до  $77,8 \pm 8$ . В течение последующих двух лет продолжала регистрироваться положительная динамика. К концу третьего года отмечена стабилизация на цифрах  $87,0 \pm 8$  мм рт. ст. ( $p=0,00045$ ).

Сохранность конечностей за весь период наблюдения составила 78%. В трех наблюдениях в течение

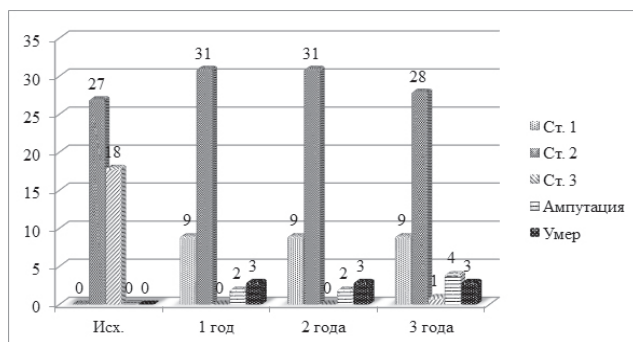


Рис. 7. Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания и сроков наблюдения

Fig. 7. Distribution of patients according to the stage of the disease and the time of observation

первого года и в одном в течение второго года выполнены ампутации нижних конечностей на уровне бедра по поводу прогрессирования хронической ишемии. Выживаемость среди пациентов второй группы составила 100%.

Распределение пациентов в зависимости от исходной степени ишемии выглядело следующим образом (рис. 7). При включении в исследование у 27 пациентов (60%) была II стадия заболевания, у 18 человек (40%) – III стадия. За 3 года наблюдения у 9 пациентов (20%) степень хронической ишемии уменьшилась до субклинической стадии (I стадия). Количество больных со II стадией составило 28 человек (62%); наблюдений с III стадией – одно (2%). В четырех случаях за 3х летний период выполнены ампутации бедра (9%) – все больные с исходной 3 стадией ХОЗАНК. Трое па-

циентов умерло от сопутствующей патологии (все от острого инфаркта миокарда), что составило 7%.

## Выводы

1. Применение одного курса лечения препаратом на основе гена *vegfl65* у больных с II и III степенью хронической ишемии нижних конечностей по А.В. Покровскому-Фонтейну приводит к стойкому положительному эффекту у значительного большинства пациентов в отдаленном периоде до трех лет и не требует повторных курсов генной терапии.

2. У 82% пациентов отмечено улучшение качества жизни как физического, так и, в большей степени, психологического компонента; отмечено значительное увеличение дистанции безболевого ходьбы, повысилась их повседневная активность, количество выполненных дел перестало ограничиваться болями и другими жалобами, свойственными для хронической ишемии. У всех пациентов в сроки до трех лет наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий; зафиксирована стабилизация полученных результатов.

3. В настоящее время генная терапия не является альтернативой реконструктивной хирургии при проходимом дистальном артериальном русле. Но при невозможности выполнения хирургического лечения из-за дистальных окклюзий она способствует значительному повышению качества жизни, снижению количества ампутаций у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени.

## Список литературы

- Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. Клини.мед. 2000; 2: 10-13.
- Бримкулов Н.Н., Сенкевич Н.Ю., Калиева А.Д. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни. Центральнаяазиатский медицинский журнал. 1998; 4-5: 236-241.
- Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. -М.: МИА, 2010; 214.
- Джафф М. Р., Молер Э. Р. Заболевания периферических артерий. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 224.
- Бокерия Л. А. Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. -М., 2004; 5: 11: 326.
- Гавриленко А. В., Воронов Д. А., Бочков Н. П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6: 3: 84.
- Р. В. Деев, Ю. В. Червяков, Р. Е. Калинин, А. А. Исаев. Теоретические и практические аспекты применения

## References

- Novik A.A., Matveev S.A., Ionova T.I. et al. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine[Evaluation of the quality of life of the patient in medicine]. 2000; 2: 10-13 (in Russ.).
- Brimkulov N.N., Sienkiewicz N.U., Kalieva A.D. Primenenie oprosnika SF-36 dlya otsenki kachestva zhizni. Tsentral'noaziatskiy meditsinskiy zhurnal[The use of SF-36 questionnaire to assess quality of life. The Central Medical Journal]. 1998; 4-5: 236-241 (in Russ.).
- Savelyev V.S., Koshkin V.M., Karalkin A.V. Patogenez i konservativnoe lechenie tyazhelykh stadiy obliteriruyushchego ateroskleroza arteriy nizhnikh konechnostey[Pathogenesis and conservative treatment of severe stages of atherosclerotic lesions of arteries of the lower extremities]. -M.: MIA, 2010; 214 (in Russ.).
- Jaff M.R., Moler E.R. Zabolevaniya perifericheskikh arteriy[Peripheral artery disease]. -M.: GEOTAR Media, 2010; 214 (in Russ.).
- Boqueria L.A. Kombinirovannoe lechenie khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey s ispol'zovaniem stimulyatorov angiogeneza. Byulleten' NTSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN[Combined treatment of chronic lower limb ischemia using stimulants angiogenesis. Bulletin NTSSSh them. A.N. Bakulev RAMS]. -M., 2004; 5: 11: 326 (in Russ.).
- Gavrilenko A.V., Voronov D.A., Bochkov N.P. Kompleksnoe lechenie patsientov s khronicheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey s ispol'zovaniem gennykh induktorov angiogeneza: blizhayshie i otdalennye rezul'taty. Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya[Complex treatment of patients with chronic lower limb ischemia using gene inducers of angiogenesis:

- препарата на основе нуклеиновой кислоты, кодирующей эндотелиальный сосудистый фактор роста («Неоваскулген»). Электрон. текст. дан. Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru. 2011. Режим доступа к журн.: [http://www.angiologia.ru/journal\\_angiologia/001\\_2011](http://www.angiologia.ru/journal_angiologia/001_2011).
8. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. Безопасность и краткосрочная эффективность генотерапевтического препарата у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011; 4: 4: 23-27.
  9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 4: 581-611.
  10. Grundmann S. J., Piek J., Pasterkamp G. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 10: 755-766.
  11. Powell R.J., Simons M., Mendelsohn F.J. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of Intramuscular Injection of Hepatocyte Growth Factor Plasmid to Improve Limb Perfusion in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation.* 2008; 118: 58-65.
  12. Westerweel P. E. A study of neovascularization in the rat ischemic hindlimb using Araldite casting and Spalteholtz tissue clearing. *Cardiovasc Pathol.* 2005; 14: 6: 294-297.
  13. Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. Кардиологический вестник. 2007; 2: 4: 5-15.
  14. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000; 6: 4: 389-395.
  15. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г., Исаев А.А., Деев Р.В. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18: 3: 19-26.
- Поступила 12.12.2014
7. R.V. Deev, U.V. Chervyakov, R. E. Kalinin, A.A. Isaev. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty primeneniya preparata na osnove nukleinovoy kisloty, kodiruyushchey endotelial'nyy sosudisty faktor rosta («Neovaskulgen»). *Elektron. tekst. dan. Elektronnyy zhurnal ANGIOLOGIA.ru*[Theoretical and practical aspects of the drug on the basis of a nucleic acid encoding vascular endothelial growth factor ("Neovaskulgen"). Given electronic text. *Electronic Journal ANGIOLOGIA.ru*]. 2011. Access mode for the journal: [http://www.angiologia.ru/journal\\_angiologia/001\\_2011](http://www.angiologia.ru/journal_angiologia/001_2011) (in Russ.).
  8. Shvalb P.G., Kalinin R.E., Gryaznov S.V. Bezopasnost' i kratkosrochnaya effektivnost' genoterapevticheskogo preparata u patsientov s khronicheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*[The safety and effectiveness of short-term gene therapeutic drug in patients with chronic lower limb ischemia. *Cardiology and cardiovascular surgery*]. 2011; 4: 4: 23-27 (in Russ.).
  9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 4: 581-611.
  10. Grundmann S. J., Piek J., Pasterkamp G. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 10: 755-766.
  11. Powell R.J., Simons M., Mendelsohn F.J. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of Intramuscular Injection of Hepatocyte Growth Factor Plasmid to Improve Limb Perfusion in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation.* 2008; 118: 58-65.
  12. Westerweel P. E. A study of neovascularization in the rat ischemic hindlimb using Araldite casting and Spalteholtz tissue clearing. *Cardiovasc Pathol.* 2005; 14: 6: 294-297.
  13. Parfenova E.V., Tkachyk V.A. Therapeutic angiogenesis: Achievements, Challenges and Prospects. *Cardiology Gazette.* 2007; 2: 4: 5-15.
  14. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000; 6: 4: 389-395.
  15. Chervyakov U.V., Staroverov I.N., Nersessyan E.G., Isaev A.A., Deev R.V. Terapevticheskiy angiogenez v lechenii bol'nykh s khronicheskimi obliteriruyushchimi zabolovaniyami arteriy nizhnikh konechnostey. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*[The therapeutic angiogenesis in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries. *Angiology and Vascular surgery*]. 2012; 18: 3: 19-26 (in Russ.).

Received 12.12.2014

### Сведения об авторах

1. Червяков Юрий Валентинович - д.м.н., доцент, проф. кафедры хирургии института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета; сердечно-сосудистый хирург, врач отделения сосудистой хирургии «Областная клиническая больница», г. Ярославль.
2. Староверов Илья Николаевич - к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета; сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии «Областная клиническая больница», г. Ярославль
3. Власенко Ольга Николаевна - аспирант кафедры хирургии института последипломного образования Ярославского Государственного медицинского университета.

### Information about the authors

1. Chervyakov Yury Valentinovich - doctor of medical Sciences, associate Professor, Department of surgery, Institute of postgraduate education, Yaroslavl State medical University, cardiovascular surgeon, physician of Department of vascular surgery "Regional clinical hospital" of Yaroslavl region.
2. Staroverov Ilya Nikolayevich - doctor of medical Sciences, Professor, head of Department of surgery, Institute of postgraduate education, Yaroslavl State medical University, cardiovascular surgeon, Director of the division of vascular surgery "Regional clinical hospital" of Yaroslavl region.
3. Vlasenko Olga Nikolaevna - postgraduate student of the Department of surgery, Institute of postgraduate education, Yaroslavl State medical University.