

Современные возможности лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в амбулаторных условиях

Ю.В.Червяков^{1,2}, И.Н.Староверов^{1,3},
О.Н.Власенко¹, А.А.Исаев⁴, Р.В.Деев^{4,5}
¹Ярославский государственный медицинский
университет МЗ РФ, Ярославль
²Медицинский центр «Диагностики
и профилактики плюс», Ярославль
³Ярославская клиническая больница,
Ярославль
⁴Институт стволовых клеток человека,
Москва
⁵Рязанский государственный медицинский
университет им. акад. И.П.Павлова, Рязань

В работе изложен опыт использования первого отечественного препарата на основе гена VEGF165 в комплексном лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей II стадии по А.В.Покровскому-Фонтейну в амбулаторных условиях. Общее число пролеченных больных составило 83 человека. Оценка результатов проведена в зависимости от исходной степени хронической ишемии нижних конечностей. Результаты исследования прослежены в сроки от 1 до 5 лет. Получены статистически достоверные результаты, говорящие об улучшении кровообращения в ишемизированных нижних конечностях после комплексного лечения, включающего в/м введение генного препарата, по данным ЛСК и ЛПИ ($p \leq 0,05$). У подавляющего большинства больных (75%) отмечено значительное и умеренное увеличение дистанции безболезной ходьбы по тредмил-тесту и стабилизация полученных изменений за весь период наблюдения ($p \leq 0,01$). У всех пациентов в сроки до 5 лет отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий.

Ключевые слова: генная терапия, препарат на основе гена VEGF165, Неоваскулген, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, результаты лечения.

Current Treatment Options for Chronic
Obliterating Diseases of Lower Limb
Arteries in an Outpatient Setting

Yu.V.Chervyakov^{1,2}, I.N.Staroverov^{1,3},
O.N.Vlasenko¹, A.A.Isaev⁴, R.V.Deev^{4,5}
¹Yaroslavl State Medical University, Ministry
of Health of the Russian Federation, Yaroslavl
²Medical Center «Meditsinskiy Tsentr
Diagnostiki i Profilaktiki Plyus», Yaroslavl
³Yaroslavl Clinical Hospital, Yaroslavl
⁴Human Stem Cells Institute, Moscow
⁵Ryazan State Medical University
named after academician I.P.Pavlov

The paper describes the experience of the use of the first domestic product based on the VEGF165 gene in the complex treatment of patients with stage II (according to the A.V.Pokrovsky-Fontaine classification) chronic obliterating diseases of lower limb arteries on an outpatient basis. The total number of treated patients was 83 people. Evaluation of the results was carried out depending on the initial degree of chronic lower limb ischemia. The results of the study were traced in terms of 1 to 5 years. Statistically significant results were obtained, they indicated improvement of blood circulation in ischemic lower extremities after complex treatment including IM injection of the gene preparation, according to linear velocity of blood flow and ankle brachial pressure ($p \leq 0,05$). The vast majority of patients (75%) showed a significant and moderate increase in the distance of painless walking through the treadmill test and stabilization of the changes obtained during the entire observation period ($p \leq 0,01$). All the patients up to 5 years had good tolerability and no side effects.

Keywords: gene therapy, drug based on VEGF165 gene, Neovascugen, chronic obliterating diseases of lower limb arteries, results of treatment.

Введение

Ишемические поражения нижних конечностей занимают важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность этой патологии среди населения старше 50 лет составляет 5–8%, а при наличии таких факторов риска, как гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия или сахарный диабет достигает 30% [1]. Атеросклерозом артерий нижних конечностей страдает около 5% лиц пожилого возраста в Российской Федерации, т.е. около 2 млн человек [2]. У 50% больных заболевание может протекать бессимптомно, 40% страдают от перемежающейся хромоты, а у 5–10% развивается критическая ишемия [3]. Таким образом, число пациентов, нуждающихся в постоянном специализированном лечении и наблюдении в России, составляет около 1 млн человек. Прогрессирование хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) приводит к их ампутации с той же частотой, что 30 лет назад [3, 4].

Большинство пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) обращаются на прием амбулаторных хирургов при наличии перемежающейся хромоты – I и II стадия заболевания. Все они требуют назначения постоянного пожизненного консервативного лечения, согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей» (2013 г.) [5]. Все больные с критической ишемией нижних конечностей (КИНК), а так же пациенты после хирургических вмешательств, нуждаются в назначении аналогич-

ного лечения и наблюдения в амбулаторных условиях.

Стандартная сосудистая терапия достаточно эффективна при лечении ХОЗАНК II стадии. Она позволяет сохранить ишемизированную конечность в сроки до 5 лет у 97% больных [6]. Но, к большому сожалению, это лечение не позволяет добиться улучшения качества жизни: достоверно не увеличивается дистанция безболевой ходьбы (ДБХ), от которой зависит активность больных, их образ жизни, возможность самообслуживания.

Одним из альтернативных путей в лечении данной группы пациентов может быть использование генно-инженерных технологий, направленных на стимуляцию неоангиогенеза в пораженных конечностях. В TASC второго пересмотра (2007 г.) уделяется особое внимание положениям, касающимся генной терапии ХОЗАНК [4]. Международное сообщество (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) относит подобные методики к категории перспективных способов лечения в будущем, но чья эффективность на сегодняшний день в должной степени не доказана. Авторитетное мировое медицинское сообщество – Американская кардиологическая ассоциация – относит методы генной терапии к классу IIb, нуждающихся в тщательной проверке с осуществлением плацебо-контролируемых исследований [7]. Российские сердечно-сосудистые хирурги и ангиологи в «Национальных рекомендациях по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей» [5] относят применение геннотерапевтических конструкций к классу доказательности IIa.

Опыт отечественных исследователей показывает возможности генной терапии, как метода, способствующего сохранению конечности, значительно увеличивающего дистанцию безболевой ходьбы и улучшающего показатели качества жизни на много эффективнее, чем традиционная фармакотерапия [6]. Генная и клеточная терапия для лечения больных с ХИНК применяется в России с начала 2000 годов [8]. К настоящему времени разными авторами накоплен определенный клинический материал, показывающий эффективность генной терапии при ХИНК, особенно II степени [9–14].

На базе Института стволовых клеток человека (Москва) был разработан новый препарат «Неоваскулген», представляющий собой высокоочищенную сверхсжатую форму плазмиды rCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF–vascular endothelial growth factor) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Препарат создан в качестве лечебного средства для больных с ХИНК с целью улучшения качества их жизни за счет значительного увеличения возможности самообслуживания, улучшения возможности передвижения. Особенно это актуально для пациентов, которым не может быть проведена стандартная сосудистая реконструкция по поводу окклюзии периферических артерий (многоэтажное поражение артерий нижних конечностей, дистальная форма атеросклероза, в том числе в сочетании с диабетической ангиопатией).

С 2009 по 2010 г. проведено клиническое исследование препарата на базе трех лечебных учреждений [15]. В 2011 г. препарат с торговым названием «Неоваскулген» внесен в Государственный реестр лекарственных средств; регистрационный номер ЛП-000671.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность использования препарата на основе гена

VEGF165 в амбулаторных условиях у больных с ХОЗАНК II стадии в течение 5 лет.

Материал и методы

Материал исследования

Располагаем опытом лечения 83 пациентов с данной стадией заболевания за период с 2009 по 2015 гг. Для изучения клинической эффективности больные разделены на 2 подгруппы в зависимости от исходной степени хронической ишемии: подгруппа А – II А степень (ДБХ – от 200 до 1000 м) – 17 пациентов; подгруппа Б – II Б степень (ДБХ – от 50 до 200 м), 66 больных.

С 2011 г., после регистрации препарата, больные проходили амбулаторное лечение и наблюдение на базе медицинского центра «Диагностики и профилактики плюс» (Ярославль). Все пациенты получали стандартную консервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2010 г.). Это лечение включало: антиатеросклеротическую диету; прием статинов в дозировке подобранной индивидуально, в зависимости от значений общего холестерина и его фракций (целевые значения ОХ – менее 4,0 ммоль/л, ЛПНП – менее 1,4 ммоль/л), а также значений АЛТ и АСТ; постоянный прием антиагрегантов (препараты ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сут, либо клопидогрел и его производные в дозировке 75 мг/сут); дозированную нагрузочную ходьбу на расстояние от 3 до 5 км в день средним темпом в зависимости от исходной степени ХИНК. Также все пациенты во время исследования принимали препараты, рекомендованные для лечения сопутствующей патологии в терапевтических дозах, согласно индивидуальным показаниям. Больным рекомендовался категорический отказ от курения.

Кроме этого, все пациенты получили двукратное введение препарата Неоваскулген 1,2 мг в мышцы пораженной конечности с интервалом 2 недели (согласно инструкции по медицинскому использованию препарата). Препарат представляет собой белый лиофилизированный порошок в дозе 1,2 мг во флаконе для приготовления раствора для внутримышечного введения. После разведения водой для инъекций осуществляли внутримышечное его введение в ишемизированную ногу, соблюдая все правила асептики. Введение препарата проводили амбулаторно в условиях перевязочного кабинета. Методика введения заключалась в следующем: в мышцы голени в проекции задней и передней большеберцовой артерии вводился препарат дробно, по 1 мл раствора, через 5 вколов по ходу каждой из артерий, на расстоянии 4–5 см друг от друга, на 2 см в глубину под углом 90° к коже. Затем на места инъекций накладывали асептическую повязку. Введение геннотерапевтической конструкции было умеренно болезненным, но не требовало дополнительного обезболивания. Ограничений по физическим нагрузкам и двигательному режиму после лечения не было. Повторных курсов генного лечения в ту же нижнюю конечность за 5 лет не проводилось.

Показаниями к назначению генной терапии были: ХОЗАНК IIa и IIb степени по А.В.Покровскому–Фонтейну при проходимости проксимального артериального русла (стеноз аорто-бедренного сегмента менее 60%). *Противопоказания:* декомпенсация функции любого органа или системы, инфекционные заболевания, экологическая патология в течение последних 5 лет, наличие гнойно-трофических изменений на нижних конечностях.

Рис. 1. Динамика ДБХ у пациентов 1В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

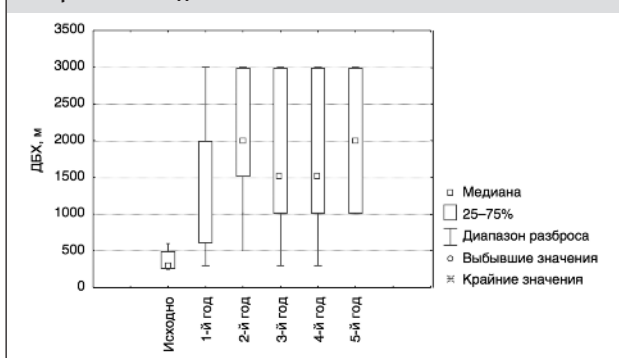
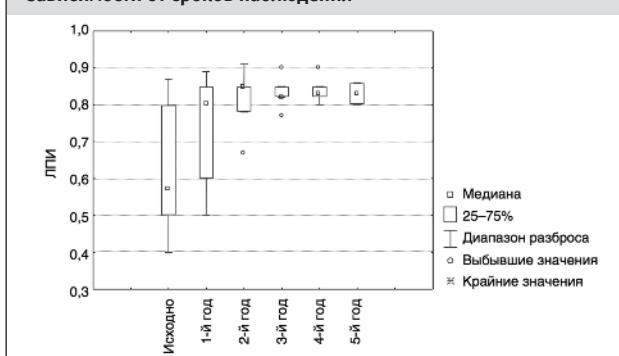


Рис. 2. Динамика ЛПИ у пациентов 1В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения



Методы исследования

За основные критерии эффективности были приняты: выживаемость больных, сохранность конечности по которой больной включен в исследование; изменение дистанции безболевого ходьбы, что является основополагающим элементом классификации ХО-ЗАНК, критерием оценки качества жизни пациентов, показанием для хирургического лечения. Этот показатель определялся при проведении тредмил-теста (ходьба по ровной дорожке, угол наклона 0°, со скоростью движения дорожки 3 км/ч). Регистрировали и оценивали вторичные критерии эффективности, к которым отнесли: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); среднее значение линейной скорости кровотока (ЛСК), по данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования задней большеберцовой артерии (ЗББА), а при ее окклюзии на всем протяжении – ПББА. Клинико-лабораторные показатели исследовались у всех больных до введения препарата, через 6 мес и затем ежегодно после проведения генной терапии. Ежегодно проводили скрининговое обследование на онкологическую патологию.

Методы статистического анализа

Данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение, доверительный интервал 90 и 95%. Межгрупповые различия оценивались с помощью теста Манна-Уитни. Для повторных измерений использовали критерий Вилкоксона. Для анализа зависимостей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости был принят 0,05.

Для оценки результатов лечения были определены критерии его эффективности:

- значительное улучшение – уменьшение степени ишемии по классификации А.В.Покровского-Фонтейна;
- умеренное улучшение – сохранение прежней степени ишемии, с увеличением ДБХ от 50 до 100% от исходных значений;

Рис. 3. Динамика ЛСК у пациентов 1В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

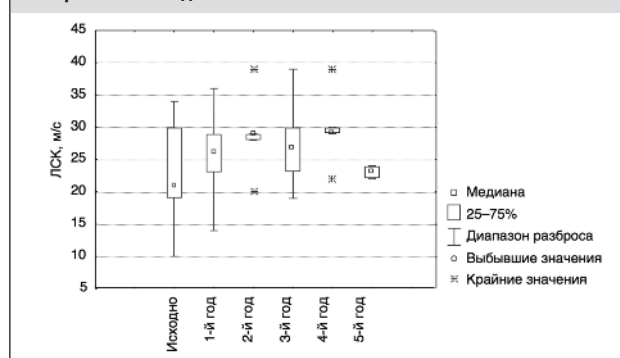
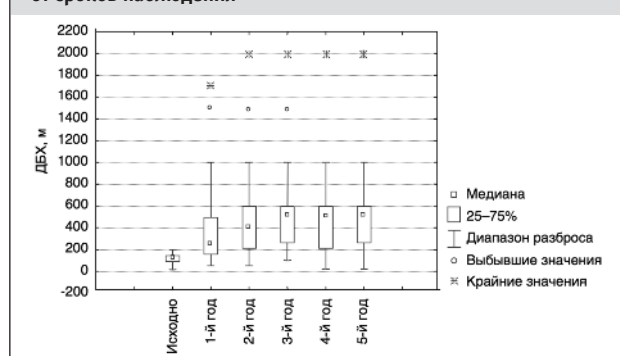


Рис. 4. Динамика ДБХ у пациентов 2В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения



- удовлетворительный результат – стабилизация ХИНК без значимого увеличения ДБХ при II Б степени;
- умеренное ухудшение – увеличение степени ишемии;
- значительное ухудшение – переход ХИНК в КИНК;
- неудовлетворительный результат – ампутация конечности, по которой проводилось исследование; смерть от любой причины.

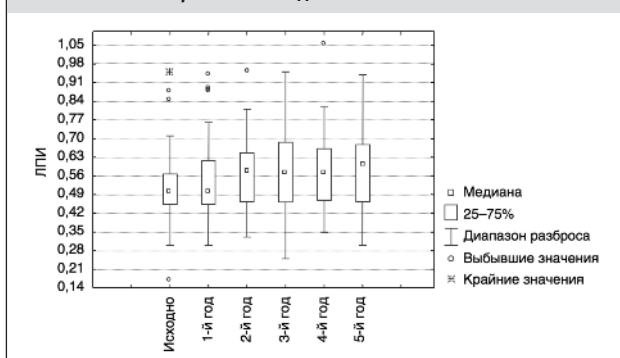
Результаты исследования

Результаты лечения пациентов с II А степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу с II А степенью ХИНК вошло 17 человек, что составило 20% от группы. Мужчин – 14, женщин – 3, соотношение их равно 5:1. Возраст больных варьировал от 43 до 78 лет, и в среднем равнялся $64,8 \pm 11,2$ лет на момент включения в исследование. Средняя длительность заболевания составила $4,1 \pm 2$ года. Курение в анамнезе у 13 пациентов в течение более десяти лет. У 1 человека из подгруппы ранее была выполнена ампутация контралатеральной конечности (более чем за шесть месяцев до включения в исследование). Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь в 11 наблюдениях, ИБС – 8 случаев, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 3 пациентов. Сахарный диабет II типа отмечен в 3 случаях, ОИМ и ОНМК – у 3 и 6 человек в анамнезе соответственно.

На первом году после генной терапии у 10 пациентов (59%) зафиксировано значительное увеличение ДБХ, и ХИНК уменьшилась до I степени (ДБХ составила более 1000 м), затем результат стабилизировался и сохранился на протяжении всего срока наблюдения. У остальных 7 пациентов подгруппы (41%) отмечено умеренное увеличение ДБХ от 50 до 100% от исходного значения, но степень ишемии осталась на прежнем уровне. Исходно во всей под-

Рис. 5. Динамика ЛПИ у пациентов 2В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения



группе средняя ДБХ равнялась 372 ± 132 м. Через один год наблюдения показателем составил 1389 ± 858 м (прирост за первый год более 1000 м (1017 ± 525 м) и стал максимальным за весь период наблюдения). На втором году ДБХ еще увеличилась, составив при этом 2000 ± 1061 м. На третьем году средняя ДБХ снизилась до 1760 ± 1210 м, такой же осталась она и на четвертом году. К пятому году ДБХ вновь возросла до 2000 ± 1414 м, но за счет естественной убыли пациентов в подгруппе. Изменения значений ДБХ были достоверны по отношению к исходным во все временные промежутки (от $p=0,01$ до $p=0,007$). Изменения показателя ДБХ представлены на рис. 1.

Что касается вторичных критериев оценки состояния кровотока, также отмечена положительная динамика. Среднее исходное ЛПИ в подгруппе равнялось $0,63 \pm 0,17$. За первый год наблюдения показатель вырос на 0,1, составив $0,73 \pm 0,16$ ($p=0,06$). За второй год отмечено продолжение роста ЛПИ до $0,81 \pm 0,09$ ($p=0,04$). К третьему году наблюдения ЛПИ стабилизировалось на отметке $0,83 \pm 0,05$ ($p=0,02$). Далее четвертый и пятый годы он оставался стабильным на уровне $0,84 \pm 0,04$ и $0,83 \pm 0,04$ ($p=0,02$), соответственно. Изменения показателя были достоверны по отношению к исходному во все временные промежутки, кроме первого года наблюдения (рис. 2).

Средняя исходная ЛСК составляла $23,0 \pm 8,3$ м/с. Через год показатель вырос до $25,8 \pm 7,5$ м/с ($p=0,08$), через два года наблюдения он составил $29,0 \pm 6,7$ м/с ($p=0,04$), далее снизился, и на третьем и четвертом годах был равен $27,6 \pm 7,6$ ($p=0,05$) и $29,8 \pm 6,1$ м/с ($p=0,04$), соответственно. На пятом году наблюдения ЛСК составлял $28,0 \pm 1,4$ м/с ($p=0,05$). Изменения значений ЛСК были достоверны по отношению к исходным во все временные промежутки, кроме первого года наблюдения (рис. 3).

Сохранность конечности в подгруппе составила 100%. Выживаемость 70%. Четверо пациентов скончались на четвертом году наблюдения: один от онкологической патологии легких, двое – от ОИМ, один от ОНМК; на пятом году отмечен еще один летальный исход от ОНМК.

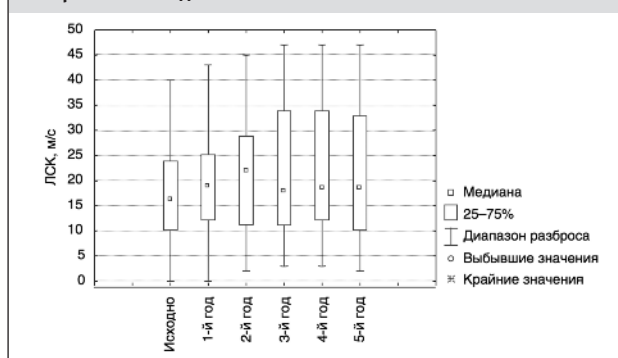
Эффективность лечения при II А стадии ХОЗАНК за пять лет наблюдения:

- значительное улучшение – 53% (9 пациентов);
- умеренное улучшение – 17% (3 больных);
- неудовлетворительный результат – 30% (5 человек умерли от различных причин, но не связанных с ХОЗАНК).

Результаты лечения пациентов с II Б степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу Б с ХИНК II Б степени вошло 66 человек. Мужчин – 50, женщин – 16, соотношение их равно 3:1. Возраст больных варьировал от 39 до 88

Рис. 6. Динамика ЛСК у пациентов 2В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения



лет и в среднем был равен $63,5 \pm 10,2$ года. Средняя длительность заболевания составила 4 года. Курение в анамнезе у 46 человек в сроки от 10 до 40 лет. У 7 пациентов в анамнезе была ампутация контралатеральной конечности более чем за 6 мес до включения в исследование. Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь выявлена в 48 случаях, ИБС – у 38 человек, сахарный диабет 2 типа – у 9 пациентов, ОИМ в анамнезе – у 10 человек, ОНМК – у 8 человек, ХОБЛ – в 11 наблюдениях.

Уже на первом году наблюдения после генной терапии у 37 больного (56%) степень ишемии уменьшилась, из них у 11 (17%) до I степени ХИНК (ДБХ стала 1000 м и более), в 26 наблюдениях (39%) до II А степени. У 27 пациентов (41%) степень ХИНК осталась на том же уровне, при этом у 23 из них (35%) отмечено умеренное увеличение ДБХ на 50–100% от исходного. Не отмечено отчетливой динамики по данному параметру только в 4 наблюдениях (6%). Отмечено 2 летальных исхода от ОИМ за первый год.

Исходно средняя ДБХ в подгруппе равнялась 115 ± 55 м. Через один год она достоверно увеличилась до 418 ± 229 м (прирост ее составил за первый год 303 ± 204 м). На втором году результат увеличился еще на 98 м, составив 516 ± 442 м. На третьем году наблюдения отмечено дополнительное увеличение показателя до 567 ± 474 м, далее результат стабилизировался на близком к данному значению уровне и составил на четвертом и пятом году наблюдения 529 ± 435 м и 559 ± 449 м, соответственно. Данные изменения ДБХ статистически достоверны между исходными значениями и всеми годами наблюдения (от $p=0,0001$ до $p=0,00004$). Изменения показателя ДБХ в зависимости от сроков наблюдения представлены на рис. 4.

Что касается вторичных критериев, то среднее исходное значение ЛПИ в подгруппе равнялось $0,52 \pm 0,16$. За первый год было отмечено увеличение показателя на 0,04, составив $0,56 \pm 0,16$, рост статистически не достоверен ($p=0,09$). За второй год показатель вырос до $0,59 \pm 0,16$ ($p=0,04$), и стабилизировался на этой отметке ($0,59 \pm 0,18$ – на четвертом году). На пятом году значение ЛПИ составило $0,6 \pm 0,18$ ($p=0,04$). Данные изменения ЛПИ статистически не достоверны только на первом году наблюдения (рис. 5).

Средняя исходная ЛСК была равна $16,9 \pm 9,8$ м/с. Через один год показатель увеличился до $19,6 \pm 11,2$ м/с ($p=0,03$), на втором году продолжил свой рост до $21,9 \pm 12,7$ ($p=0,01$), затем стабилизировался на отметке $22,1 \pm 13,9$ м/с ($p=0,01$), $22,7 \pm 13,8$ м/с ($p=0,02$) и $21,3 \pm 14,6$ м/с ($p=0,02$) на третьем, четвертом и пятом году, соответственно. Данные изменения ЛСК статистически достоверны к исходным значениям во всех временных периодах (рис. 6).

К концу срока наблюдения сохранность конечности в подгруппе составила 97,3%. На пятом году выполнена одна ампутация у пациента с сахарным диабетом 2 типа, на фоне формирования синдрома диабетической стопы в ишемизированной конечности. Выживаемость за 5 лет составила 86%. Два пациента скончались на первом году, двое – на втором году, один – на третьем, еще двое – на четвертом году от ОИМ. Причиной смерти еще у 2 больных было ОНМК на третьем и 5 годах наблюдения.

Только у 1 пациента (3%) к концу исследования отмечено клиническое ухудшение вследствие формирования окклюзии подвздошной артерии с переходом в III степень ХИНК. Больному в условиях профильного отделения выполнено аорто-глубокобедренное шунтирование. В дальнейшем ДБХ превысила 300 мм.

Эффективность лечения в подгруппе за 5 лет:

- значительное улучшение – 49% (32 пациента);
- умеренное улучшение – 27% (18 наблюдений);
- удовлетворительный результат – 9% случаев (6 человек);
- неудовлетворительный результат – 15% (10 человек: 1 ампутация и 9 летальных исходов от причин не связанных с ХОЗАНК).

Заключение

В итоге исследования получены статистически достоверные результаты, говорящие об улучшении кровообращения в ишемизированных нижних конечностях, после комплексного лечения, включающего в/м введение генного препарата, по данным ЛСК и ЛПИ ($p \leq 0,05$). У подавляющего большинства больных (75%) отмечено значительное и умеренное улучшение в виде увеличения дистанции безболевого ходьбы по тредмил-тесту (значительное увеличение у 49,5% пациентов, умеренное – в 25,5% наблюдений) и стабилизация полученных изменений за весь период наблюдения ($p \leq 0,01$). У всех пациентов в сроки до 5 лет отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий.

Использование генной терапии в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей является эффективным и безопасным. Она позволяет улучшить качество жизни больных с ХИНК за счет значительного увеличения их двигательной активности, возможности самообслуживания. Введение препарата является малоинвазивной процедурой, не требует госпитализации, проводится амбулаторно в условиях перевязочного кабинета. Применение генного препарата для стимуляции ангиогенеза при II степени ХИНК уменьшает риск прогрессирования ишемии в отдаленном периоде в сроки не менее 5 лет.

Литература

1. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47 (6): 1239–312.
2. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Кузубова Е.А. Современные возможности и перспективы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2002; 8: 4: 80–86. // Gavrilenko A.V., Skrylev S.I., Kuzubova E.A. Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy hirurgicheskogo lechenija bol'nyh s kriticheskoj ishemiej nizhnih konechnostej. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2002; 8: 4: 80–86. [in Russian]
3. Tongers J., Roncalli J. G., Losordo D. W. Therapeutic Angiogenesis for Critical Limb Ischemia. Microvascular Therapies Coming of Age. 2008; 118: 9–16. [in Russian]

4. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007; 33: 1–70.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19: 2: Прил.: 1–67. / Nacional'nye rekomendacii po vedeniju pacientov s patologiej arterij nizhnih konechnostej. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2013; 19: 2: Pril.: 1–67. [in Russian]
6. Власенко О.Н. Эффективность генной терапии в лечении неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ярославль 2016; 24. / Vlasenko O.N. Jeffektivnost' gennoj terapii v lechenii neoperabel'nyh pacientov s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Jaroslavl' 2016; 24. [in Russian]
7. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 6: 1239–1312. [in Russian]
8. Шевченко Ю.Л., Матвеева С.А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. М.: Медицина, 2005. / Shevchenko Ju.L., Matveeva S.A. Kletochnye tehnologii v serdečno-sosudistoj hirurgii. M.: Medicina, 2005. [in Russian]
9. Гавриленко А. В., Воронов Д. А., Бочков Н. Л. Комплексное лечение пациентов с ХИНК с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6: 3: 84–88. / Gavrilenko A. V., Voronov D. A., Bochkov N. L. Kompleksnoe lechenie pacientov s HINK s ispol'zovaniem gennyh induktorov angiogeneza: blizhajshie i otdalennye rezul'taty. Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2011; 6: 3: 84–88. [in Russian]
10. Деев Р. В., Бозо И. Я., Мжванадзе Н. Д. и др. Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А-3 стадии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014; 20: 2: 38–48. / Deev R. V., Bozo I. Ja., Mzhvanadze N. D. i dr. Jeffektivnost' primeneniya gena VEGF165 v kompleksnom lechenii pacientov s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej 2A-3 stadii. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2014; 20: 2: 38–48. [in Russian]
11. Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И. и др. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6: 3: 89–98. / Talickij K.A., Bulkina O.S., Aref'eva T.I. i dr. Jeffektivnost' terapevticheskogo angiogeneza u bol'nyh s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej. Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2011; 6: 3: 89–98. [in Russian]
12. Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Власенко 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. Chervjakov Ju. V., Staroverov I. N., Vlasenko O. N. Vlijanie gennoj terapii na kachestvo zhizni i izmenenie ob'ektivnyh pokazatelej krovosnabzhenija nizhnih konechnostej u pacientov s perifericheskim aterosklerozom. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2015; 8: 4: 318–324. [in Russian]
13. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.В. и др. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генной терапии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016; 22: 1: 29–37. / Chervjakov Ju.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.V. i dr. Otdalennye rezul'taty lechenija bol'nyh s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej metodami neprjamoj revaskuljarizacii i gennoj terapii. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2016; 22: 1: 29–37. / Chervjakov Ju.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.V. i dr. Otdalennye rezul'taty lechenija bol'nyh s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej metodami neprjamoj revaskuljarizacii i gennoj terapii. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2016; 22: 1: 29–37. [in Russian]
14. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.В. и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. Ангиоло-

- гия и сосудистая хирургия. 2016; 22: 4: 38–44. / Chervjakov Ju.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.V. i dr. Pjatiletnie rezul'taty lechenija bol'nyh hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej s ispol'zovanijem gennoj terapii. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2016; 22: 4: 38–44. [in Russian]
15. 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 Б – III фаза клинических испытаний). Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6: 3: 76–83. / Shval'b P.G., Gavrilenko A.V., Kalinin R.E. i dr. Jefferktivnost' i bezopasnost' primenenija preparata «Neovaskulgen» v kompleksnoj terapii pacientov s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej (II B – III faza klinicheskijh ispytanij). Kletohnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija. 2011; 6: 3: 76–83. [in Russian]

Сведения об авторах

Червяков Юрий Валентинович – д.м.н., профессор кафедры хирургии института последипломного образования Ярославского Государственного медицинского университета; сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», врач медицинского центра «Диагностики и профилактики плюс», Ярославль

Староверов Илья Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой хирургии института последипломного образования Ярославского Государственного медицинского университета; сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль

Власенко Ольга Николаевна – аспирант кафедры хирургии института последипломного образования Ярославского Государственного медицинского университета.

Исаев Артур Александрович – Генеральный директор ПАО «Институт стволовых клеток человека», Москва

Деев Роман Вадимович – к.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Рязань; медицинский директор ПАО «Институт стволовых клеток человека», Москва