

Оригинальная статья / Original article

Результаты амбулаторного лечения пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Ю.В. Червяков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5270-9968>, Cheryurval@yandex.ruИ.А. Московский², <https://orcid.org/0000-0003-2506-2286>, dr.iamoskovsky@gmail.com¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5² Областная клиническая больница; 150062, Россия, Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7

Резюме

Введение. Альтернативным путем в лечении перемежающейся хромоты является использование генно-инженерных технологий, которые приводят к стимуляции собственного васкулогенеза в ишемизированных конечностях. Лечение проводится амбулаторно.

Цель – представить результаты комплексного консервативного лечения с использованием препарата на основе плазмиды с геном *VEGF165* у больных периферическим атеросклерозом с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) II степени по классификации Фонтейна и А.В. Покровского на протяжении 7 лет после одного курса генной терапии.

Материалы и методы. С 2009 по 2015 г. проведено лечение 50 пациентов. Мужчин – 41, женщин – 9, средний возраст $64,3 \pm 10,5$ года. Все пациенты получали базисную терапию атеросклероза. В дополнение проводили двукратное введение генного препарата 1,2 мг в мышцы ишемизированной конечности. Оценивали сохранность конечности, выживаемость больных, изменение дистанции безболевого ходьбы по тредмил-тесту.

Результаты и обсуждения. Сохранность конечности через 7 лет составила 94%, выживаемость – 80%. Значительное и умеренное клиническое улучшение отмечено в 68% наблюдений, удовлетворительный результат – в 6%, ухудшение – в 2%. Только в 6% случаев отмечен неблагоприятный исход, связанный с прогрессированием ХИНК. У всех пациентов отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных действий. Постоянное консервативное лечение пациентов с периферическим атеросклерозом является важнейшим моментом, препятствующим быстрому прогрессированию заболевания. Существует высокая потребность в развитии новых направлений комплексного лечения, приводящих к компенсации кровообращения в конечностях при периферическом атеросклерозе.

Выводы. Отдаленные результаты лечения больных с ХИНК II степени с использованием генной терапии демонстрируют высокую эффективность на протяжении 7 лет. Представленный инновационный метод лечения при широком внедрении в амбулаторную практику позволит улучшить качество жизни больных с перемежающейся хромотой за счет увеличения проходимого без болей в ногах расстояния, уменьшить риск прогрессирования ишемии, минимизировать нагрузку на систему здравоохранения.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая ишемия, препарат на основе гена *VEGF165*, перемежающаяся хромота, генная терапия.

Для цитирования: Червяков Ю.В., Московский И.А. Результаты амбулаторного лечения пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(1):51–59. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-51-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The clinic surgeon as the main link in the treatment of patients with chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis

Yury V. Chervyakov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5270-9968>, Cheryurval@yandex.ruIgor A. Moskovskiy², <https://orcid.org/0000-0003-2506-2286>, dr.iamoskovsky@gmail.com¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia² Regional Clinic Hospital; 7, Yakovlevskaya St., Yaroslavl, 150062, Russia

Abstract

Introduction. An alternative way in the treatment of intermittent claudication is the use of genetic engineering technologies that lead to the stimulation of their own vasculogenesis in ischemic limbs. Treatment is carried out on an outpatient basis.

Purpose: to present the results of complex conservative treatment using a drug based on a plasmid with the *VEGF165* gene in patients with grade II CINI according to the Fontaine – A.V. Pokrovsky classification for 7 years after one course of gene therapy.

Materials and methods. From 2009 to 2015, 50 patients were treated. Men – 41, women – 9. Average age 64.3 ± 10.5 years. All patients received basic therapy for atherosclerosis. In addition, a 1.2 mg gene preparation was injected twice into the muscles of the ischemic limb. The preservation of the limb, the survival rate of patients, the change in the distance of painless walking according to the treadmill test were assessed.

Results and discussion. The safety of the limb after 7 years was 94%, the survival rate was 80%. Significant and moderate clinical improvement was noted in 68% of cases, satisfactory result – 6%, deterioration – 2% of patients. Only in 6% of cases there was an unfavorable outcome associated with the progression of chronic limb ischemia. All patients showed good tolerance to the drug and no side effects. Continuous conservative treatment of patients with peripheral atherosclerosis is the key factor preventing rapid progression of the disease. There is high requirement for the development of new areas of the combination treatment, which would lead to compensation of blood circulation in the extremities in peripheral atherosclerosis. The provided innovative treatment method with widespread introduction into outpatient practice will improve the quality of life of patients with intermittent claudication.

Conclusions. Long-term results of treatment of patients with grade II CINI using gene therapy have been demonstrating high efficiency for 7 years. The presented innovative method of treatment, with its widespread introduction into outpatient practice, will improve the quality of life of patients with intermittent claudication by increasing the passable distance without pain in the legs, reduce the risk of ischemia progression, and minimize the burden on the healthcare system.

Keywords: atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, chronic limb-threatening ischemia, drug based on the gene with vascular endothelial growth factor 165, intermittent claudication, gene therapy

For citation: Chervyakov Yu.V., Moskovskiy I.A. The clinic surgeon as the main link in the treatment of patients with chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(1):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-51-59>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

● ВВЕДЕНИЕ

Распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей в группе лиц старше 50 лет превышает 5% от общей популяции и может достигать 30% при наличии факторов риска: курения, гиперлипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии [1]. Хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) в Российской Федерации страдает не менее 2 млн чел. [2]. Основной причиной ХИНК является периферический атеросклероз (более 80%). При наличии стенозов магистральных артерий конечностей менее 70% по диаметру пациенты могут не предъявлять жалоб. Эту группу больных относят к бессимптомным, и их количество может достигать 50% от всех лиц, страдающих периферическим атеросклерозом. Более значимые стенозы и окклюзии уже приводят к клинике перемежающейся хромоты, а у 5–10% возникает критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), сопровождающаяся болями в конечности в покое и появлением трофических язв и некрозов в дистальных отделах конечности [3]. Количество ампутаций нижних конечностей нетравматической этиологии в РФ, к большому сожалению, не уменьшается и составляет от 24 до 26 тыс. ежегодно [2]. И это происходит на фоне широкого внедрения в лечение периферического атеросклероза эндоваскулярных технологий. Без начатого вовремя и правильно организованного консервативного лечения на амбулаторном этапе невозможно изменить эту ситуацию. Поэтому именно работа хирурга поликлиники имеет большое значение в вопросе снижения

инвалидизации и уменьшения количества ампутаций в этой группе больных.

Ни для кого не секрет, что до 30% пациентов на приеме хирурга поликлиники составляют больные с сосудистой патологией. Из них не менее 40% – лица с симптомами перемежающейся хромоты. Проходимое расстояние без болей (средним темпом – 2–3 км/ч) свыше 100 м не требует хирургического вмешательства [4]. Поэтому эту группу больных должен лечить хирург поликлиники. При клинике субкритической хронической ишемии (дистанция безболевой ходьбы (ДБХ) менее 100 м) имеется риск прогрессирования заболевания и развития КИНК с высокими шансами формирования гангрены конечности и ампутации. Поэтому данных пациентов вначале необходимо направить на дополнительное обследование: ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей, УЗДС брахиоцефальных артерий. Обязательное исследование сосудов головы и шеи целесообразно выполнять по причине наличия у 30–40% больных с периферическим атеросклерозом сопутствующего асимптомного стеноза сонных и подключичных артерий, имеющегося риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения. На последующей консультации сосудистого хирурга должен решаться вопрос о необходимости и возможности хирургического лечения – открытой операции или эндоваскулярного вмешательства.

Все пациенты с перемежающейся хромотой требуют назначения постоянного пожизненного консервативного лечения согласно «Национальным

рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей» (2019) [4]. Аналогичное лечение необходимо проводить и после хирургических вмешательств. Стандартная консервативная терапия периферического атеросклероза делится на базисную (постоянную) и терапию перемежающейся хромоты. К базисному лечению относится прием препаратов, снижающих уровень холестерина крови, – статинов. Требуется индивидуальный подбор дозировки препаратов по уровню общего холестерина крови и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Для пациентов с ХИНК значение общего холестерина должно быть меньше 4,0 ммоль/л, ЛПНП – менее 1,8 ммоль/л. Вторым важным моментом базисной терапии является прием дезагрегантов – препаратов ацетилсалициловой кислоты в дозировке от 75 до 150 мг в сутки. Около 10% больных являются аспирином-резистентными. Им показано назначение другого дезагреганта – клопидогрела в дозировке 75 мг в сутки для постоянного пожизненного приема. Обязательно рекомендовать пациентам отказ от курения. Эти три составляющие базисной терапии имеют самый высокий доказательный уровень (I–IIA) во всех национальных рекомендациях: Американской ассоциации кардиологов, Европейского общества сосудистых хирургов, Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов [5].

Симптом перемежающейся хромоты вызывает снижение качества жизни пациентов, ограничивает возможность их передвижения. В тяжелых случаях он может приводить и к инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В лечении этого симптома заболевания важно использовать ряд факторов. На первое место необходимо поставить двигательную активность – дозированную ходьбу через боль. Ежедневная ходьба со средней скоростью 2–3 км/ч на расстояние от 3 до 5 км позволяет увеличить толерантность мышц конечности к нагрузке и приводит к увеличению ДБХ до 50% [6]. Вторым моментом лечения является медикаментозная терапия. Наибольшую доказательную базу имеют препараты цилостазол и сулодексид. Их прием на протяжении 3–6 мес. позволяет увеличить ДБХ на 50–60% [7–9]. Но, к сожалению, после отмены препаратов через 1–2 мес. происходит постепенное снижение проходимого без болей в ногах расстояния, и оно остается выше исходного уровня лишь на 15–20%. Цилостазол необходимо назначать с осторожностью у лиц с сопутствующей кардиальной патологией (инструкция по применению препарата). Проведенные рядом авторов исследования говорят о невысокой эффективности пентоксифиллина

в лечении симптома перемежающейся хромоты [7, 9], но препарат входит в «Национальные рекомендации» 2019 г. [4] и может быть использован для лечения.

Эффективность стандартной сосудистой терапии, представленной выше, при лечении ХИНК II степени по классификации Фонтейна и А.В. Покровского высока в плане сохранения ишемизированной конечности. При постоянном проведении лечения удается избежать ампутации более чем у 90% больных в сроки до 5 лет [10]. Но это лечение не позволяет улучшить качество жизни пациентов, так как не приводит к значимому увеличению ДБХ, от которой зависят активность больных и возможность самообслуживания [10].

Поиск альтернативных путей в лечении лиц с перемежающейся хромотой проводится более 20 лет. Одним из новых направлений является использование генно-инженерных технологий, которые приводят к стимуляции собственного васкулогенеза в ишемизированных конечностях.

На базе Института стволовых клеток человека (Москва) в 2008 г. был разработан первый отечественный генный препарат для лечения больных с перемежающейся хромотой атеросклеротической природы при ХИНК II и III степени. Его действующую основу составляет плазмида с геном *VEGF165* (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов). В 2011 г. препарат был зарегистрирован под торговым названием «Неоваскулген» и внесен в Государственный реестр лекарственных средств (рег. №ЛП-000671) [11]. В настоящее время разными авторами представлены клинические материалы, показывающие его эффективность в сроки до 5 лет [12–16].

Цель настоящего исследования – представить результаты комплексного консервативного лечения с использованием препарата на основе плазмиды с геном *VEGF165* у больных ХИНК II степени по классификации Фонтейна и А.В. Покровского на протяжении 7 лет после одного курса генной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 по 2015 г. было проведено амбулаторное лечение 50 пациентов с ХИНК II степени. Мужчин – 41, женщин – 9, средний возраст $64,3 \pm 10,5$ года. Для изучения эффективности больные разделены на 2 подгруппы в зависимости от исходной степени ХИНК: подгруппа А – пациенты с ХИНК IIA степени (ДБХ от 200 до 1000 м) – 9 пациентов; подгруппа Б – IIB степени (ДБХ от 50 до 200 м) – 41 пациент. Результаты прослежены в течение 7 лет.

Все пациенты получали стандартную консервативную терапию, описанную выше, согласно

«Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей» [4]. В лечении не использовались препараты цилостазол и сулодексид. В дополнение всем проводили двукратное введение генного препарата с интервалом 2 нед. в количестве 1,2 мг в мышцы ишемизированной конечности. Процедуру введения проводили в перевязочном кабинете амбулаторно. Методика: препарат растворялся в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Введение выполнялось в мышцы голени в проекции задней и передней большеберцовой артерии 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 [17]. На места инъекций накладывали асептическую повязку. Введение генотерапевтической конструкции было умеренно болезненным и не требовало дополнительного обезболивания. Ограничений по физическим нагрузкам и двигательному режиму после лечения не было. Повторных курсов генного лечения той же нижней конечности в течение 7 лет не выполнялось.

За основные критерии эффективности были приняты: сохранность конечности, по которой больной был включен в исследование; выживаемость больных; изменение ДБХ, что является основополагающим элементом классификации ХИНК, 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 2,5 км/ч). Клинико-лабораторные показатели исследовались до введения препарата, через 6 мес. и в дальнейшем ежегодно на протяжении 7 лет. Также ежегодно пациенты проходили скрининговое обследование на наличие онкологической патологии.

Для объективной оценки полученных результатов нами определены следующие критерии его эффективности:

- значительное улучшение – уменьшение степени ишемии по классификации А.В. Покровского и Фонтейна, увеличение ДБХ свыше 100% от исходных значений;
- умеренное улучшение – сохранение прежней степени ишемии с увеличением ДБХ от 50 до 100% от исходных значений;
- удовлетворительный результат – стабилизация ХИНК без значимого увеличения ДБХ при IIБ степени;
- значительное ухудшение – переход ХИНК в КИНК;
- неудовлетворительный результат – ампутация конечности, по которой проводилось исследование; смерть от любой причины.

Методы статистического анализа

Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения, доверительного интервала 90 и 95%. Межгрупповые различия оценивались с помощью теста Манна – Уитни. Для повторных измерений использовали критерий Уилкоксона. Для анализа зависимостей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости был принят равным 0,05.

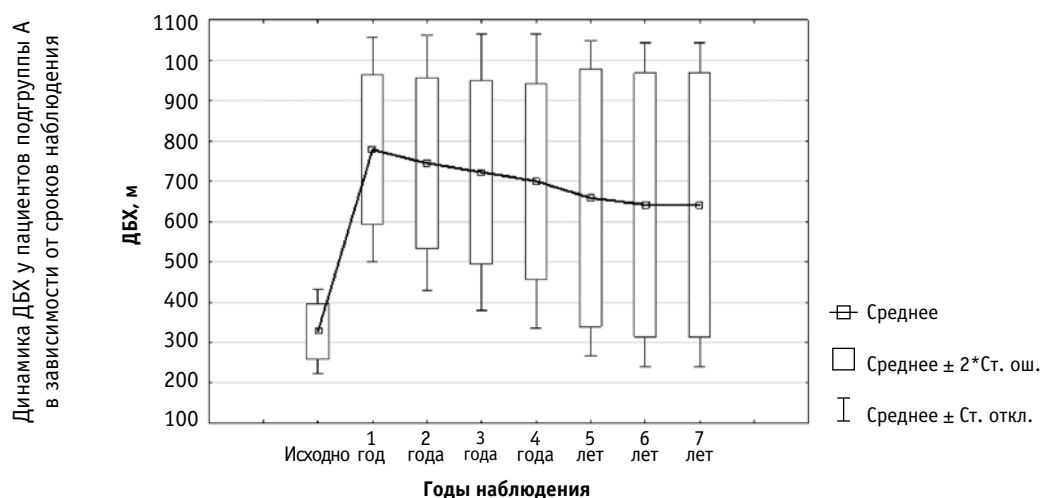
РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIА степени

В подгруппу А с ХИНК IIА степени вошло 9 чел., что составило 18% от группы. Из них 8 мужчин и 1 женщина. Возраст варьировал от 43 до 78 лет и в среднем равнялся $64,8 \pm 11,2$ года на момент включения в исследование. Средняя длительность заболевания составила $5,3 \pm 2$ года. В анамнезе курение у 87% пациентов продолжительностью от 20 до 30 лет. Одному человеку из подгруппы ранее была выполнена ампутация контралатеральной конечности (более чем за 6 мес. до включения в исследование). Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь в 7 наблюдениях, ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 5 случаях, хроническая обструктивная болезнь легких у 3 пациентов. Сахарный диабет 2-го типа отмечен в 3 случаях, острый инфаркт миокарда (ОИМ) у 1 и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 2 чел.

Через 1 год после проведения генной терапии у 5 пациентов (55%) зафиксировано значительное увеличение ДБХ, ХИНК уменьшилась до I степени (ДБХ составила более 1000 м), затем результат стабилизировался и сохранялся на протяжении всего срока наблюдения. У 4 пациентов (45%) отмечено умеренное увеличение ДБХ от 50 до 100% от исходного значения, но степень ишемии осталась на прежнем уровне. Исходно во всей подгруппе средняя ДБХ равнялась 328 ± 103 м. Через один год наблюдения показатель составил 778 ± 277 м (прирост за первый год более чем в 2 раза ($+450 \pm 190$ м) и стал максимальным за весь период наблюдения). К четвертому году наблюдения средняя ДБХ достоверно снизилась до 700 ± 364 м ($p > 0,05$). Через 7 лет ДБХ фиксировалась на значении 641 ± 401 м (снижение статистически достоверно от максимальных значений, $p = 0,12$). Изменения значений ДБХ были достоверны по отношению к исходным во все временные промежутки ($p = 0,01–0,03$). Изменения показателя ДБХ представлены на рис. 1.

РИСУНОК 1. Динамика дистанции безболевого ходьбы у пациентов подгруппы А в зависимости от сроков наблюдения (n = 9)
FIGURE 1. Dynamics of painless walking distance in patients of subgroup A, depending on the time of observation (n = 9)



Сохранность конечности в подгруппе А составила 100%, выживаемость – 67%. Трое пациентов скончались на четвертом году наблюдения: один от онкологической патологии легких, двое от ОНМК.

Эффективность лечения при ХИНК IIA стадии за 7 лет наблюдения:

- значительное улучшение – 45% (n = 4);
- умеренное улучшение – 22% (n = 2);
- неудовлетворительный результат – 33% (3 чел. умерли от различных причин, не связанных с ХИНК).

Результаты лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIБ степени

В подгруппу Б с ХИНК IIБ степени включен 41 пациент. Мужчин – 33, женщин – 8, соотношение 4 : 1. Возраст больных варьировал от 43 до 88 лет и в среднем был равен $64,2 \pm 10,2$ года. Средняя длительность заболевания составила 6,3 года. Курение в анамнезе у 34 чел. (83%) в сроки от 20 до 40 лет. У 3 пациентов в анамнезе была ампутация контралатеральной конечности более чем за 6 мес. до включения в исследование. Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь выявлена в 33 случаях, ИБС у 21 больного, сахарный диабет 2-го типа у 12, ОИМ в анамнезе у 10, ОНМК у 7, ХОБЛ у 19 чел.

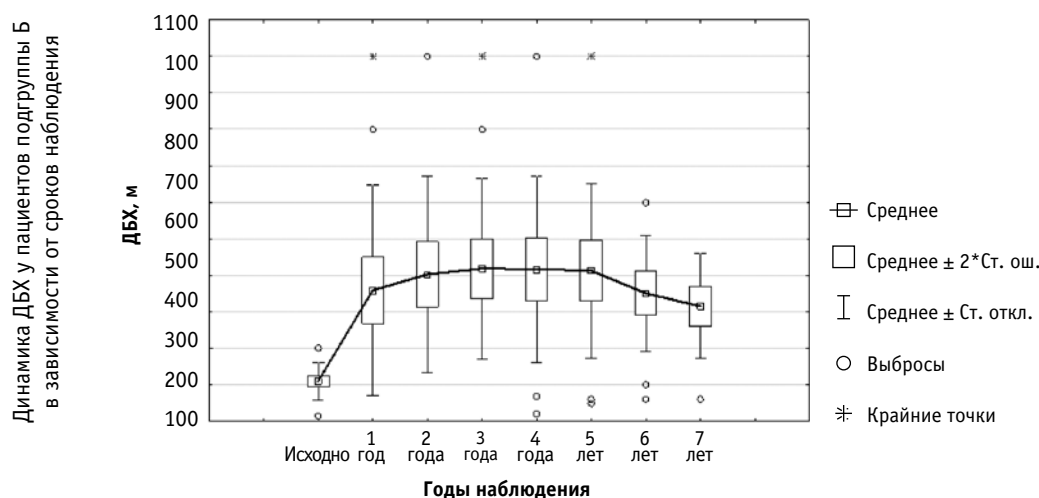
Уже на первом году наблюдения после генной терапии отмечено значительное улучшение у 23 больных (56%). Степень ХИНК уменьшилась у 6 (15%) до I степени (ДБХ стала 1000 м и более), в 17 наблюдениях (41%) до IIA степени. Умеренное улучшение зафиксировано у 8 пациентов (20%). Не отмечено отчетливой динамики

по данному параметру только в 9 наблюдениях (22%). В первый год отмечен один летальный исход (2%) вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии после ампутации целевой конечности на уровне бедра по причине острой ишемии ноги.

Исходно средняя ДБХ в подгруппе равнялась 110 ± 51 м. Через один год она достоверно увеличилась до 365 ± 290 м (прирост за первый год составил 255 ± 171 м). К третьему году результат увеличился до 427 ± 245 м и был максимальным за все время наблюдения. На пятом году наблюдения ДБХ сохранялась практически неизменной – 422 ± 236 м. Через 7 лет отмечилось умеренное снижение ДБХ до цифр 324 ± 140 м, что достоверно ниже максимальных цифр ($p = 0,004$), но достоверно выше исходных значений ($p = 0,002$). Данные изменения ДБХ статистически достоверны между исходными показателями и всеми годами наблюдения ($p = 0,001-0,0004$). Изменения показателя ДБХ в зависимости от сроков наблюдения представлены на рис. 2.

К концу срока наблюдения сохранность конечности в подгруппе составила 93%. На первом году наблюдения у 1 пациента возникли тромбоз подколенной артерии, острая ишемия ноги. Хирургическая реконструкция была неэффективна, сформировалась гангрена стопы, выполнена ампутация бедра. На втором и пятом году выполнены еще две ампутации у больных с сахарным диабетом 2-го типа на фоне формирования синдрома диабетической стопы в ишемизированной конечности. У 1 пациента (2%) на шестом году наблюдения отмечено прогрессирование ишемии конечности – переход ХИНК в КИНК IV степени. Было

РИСУНОК 2. Динамика дистанции безболевого ходьбы у пациентов подгруппы Б в зависимости от сроков наблюдения (n = 41)
FIGURE 2. Dynamics of painless walking distance in patients of subgroup B, depending on the time of observation (n = 41)



выполнено бедренно-берцовое аутовенозное шунтирование с положительным эффектом. У двух пациентов выполнены коронарная ангиопластика и стентирование по поводу острого инфаркта миокарда, еще в двух наблюдениях – каротидная реконструкция по причине критического стеноза внутренней сонной артерии.

Выживаемость за 7 лет составила 85%. Один пациент на первом году наблюдения погиб от массивной тромбоэмболии легочной артерии после ампутации бедра, два пациента на втором году, один на третьем, еще один на четвертом году погибли от ОИМ. Причиной смерти у еще 1 пациента было ОНМК на шестом году наблюдения. Один пациент на четвертом году наблюдения умер после операции по поводу кишечной непроходимости.

Эффективность лечения в подгруппе за 7 лет:

- значительное улучшение – 54% (n = 22);
- умеренное улучшение – 15% (n = 6);
- удовлетворительный результат – 7% (n = 3);
- значительное ухудшение – 2% (n = 1);
- неудовлетворительный результат – 22% (n = 9: 3 ампутации (1 из них с летальным исходом) и 6 летальных исходов от причин, не связанных с ХИНК).

Результаты лечения всей группы пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIA и IIB степени

Сохранность конечности в группе пациентов с ХИНК IIA и IIB степени через 7 лет составила 94%, выживаемость – 80%.

Эффективность комплексного лечения с использованием генной терапии:

- значительное улучшение – 52% (n = 26);
- умеренное улучшение – 16% (n = 8);
- удовлетворительный результат – 6% (n = 3);
- значительное ухудшение – 2% (n = 1 с положительным эффектом после хирургической реконструкции);
- неудовлетворительный результат – 24% (n = 12, из них только 3 случая (6%) по причинам, связанным с ХИНК).

В опубликованной ранее работе [18] мы представляли информацию о сравнительных результатах лечения между группами пациентов со стандартным консервативным лечением и его сочетанием с генной терапией в сроки от 3 до 5 лет. Было продемонстрировано, что стандартное лечение достоверно не влияет на качество жизни пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Добавление генной терапии приводит к значительному улучшению как физического ($p = 0,00001$), так и психологического компонентов здоровья ($p = 0,00002$) уже в первый год наблюдения. Это достигается за счет значительного увеличения среднего расстояния, проходимого без болей в ногах (до 500%; $p = 0,007$). Полученный результат сохранялся стабильно высоким на протяжении до 5 лет. В представленном исследовании мы не ставили задачи по дальнейшему сравнению этих групп пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Постоянное консервативное лечение пациентов с периферическим атеросклерозом является важнейшим моментом, препятствующим быстрому прогрессированию заболевания. Количество пациентов

в РФ, подлежащих лечению и наблюдению, превышает 1 млн чел. Этот огромный раздел работы должны проводить хирурги поликлинического звена. Именно от их участия зависит конечный исход лечения: сохранность конечности с высоким качеством жизни или инвалидизация пациента с возможной ампутацией конечности.

В настоящее время имеется большой разрыв между количеством пациентов с ХИНК, которым требуется хирургическое лечение, и возможностью оказания специализированной помощи этой группе больных [19]. Этот разрыв еще больше увеличивается в период пандемии COVID-19, когда медицинские организации, в состав которых входят специализированные сосудистые отделения, перепрофилируются под лечение больных с COVID-19. Поэтому существует высокая потребность в развитии новых направлений комплексного лечения, приводящих к компенсации кровообращения в конечностях при периферическом атеросклерозе. Представленный в работе инновационный метод лечения при широком внедрении в амбулаторную практику позволит улучшить качество жизни больных с перемежающейся хромотой за счет увеличения проходимого без болей в ногах расстояния, уменьшить риск прогрессирования ишемии и, соответственно, снизить число пациентов с КИНК. Данный способ лечения при использовании на ранних этапах заболевания может стать альтернативой реконструктивной хирургии в лечении дистальных, неоперабельных форм атеросклероза артерий нижних конечностей.

Ангиогенная терапия показана больным с ХИНК при перемежающейся хромоте (стадии IIA и IIB), когда нет показаний для оперативного лечения, а качество жизни больных страдает из-за ограничения

возможности передвижения. Процесс неоангиогенеза происходит в мышцах ишемизированной голени в течение 3–6 мес. Он позволяет улучшить микрогемодинамику за счет формирования новых коллатеральных сосудов [20]. Наблюдение за пациентами в отдаленном периоде показывает, что высокая эффективность лечения в плане увеличения ДБХ сохраняется в периоде не менее 7 лет.

Выводы

Отдаленные результаты лечения больных с ХИНК степени по классификации Фонтейна – А.В. Покровского с использованием одного курса генной терапии демонстрируют высокую эффективность на протяжении 7 лет. Значительное и умеренное улучшение отмечено в 68% наблюдений, удовлетворительный результат – в 6%, ухудшение – в 2%. Только в 6% случаев отмечен неблагоприятный исход, связанный с прогрессированием ХИНК. К сожалению, остается достаточно большим количество пациентов, у которых наблюдаются неудовлетворительные результаты лечения на фоне атеросклеротического поражения других артериальных бассейнов – коронарных и церебральных артерий – 14% (что составило 70% от всех причин смерти). Этот факт еще раз подчеркивает необходимость дополнительной клинической и инструментальной диагностики на амбулаторном этапе хронической ИБС и ишемической болезни головного мозга, а также проведения базисной терапии атеросклероза у всей группы больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Поступила / Received 18.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2022

Принята в печать / Accepted 25.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., Bakal C.W., Creager M.A., Halperin J.L. et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1239–1312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.009>.
2. Харазов А.Ф., Каляев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;(7):58–61. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
3. Kharazov A.F., Kalyev A.O., Isaev A.A. PAD prevalence in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016;(7):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016758-61>.
4. 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. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2002/4/13.htm>.
5. Gavrilenko A.V., Skrylev S.I., Kuzubova E.A. Modern possibilities and prospects of surgical treatment of patients with critical lowerlimb ischemia. *Angiology and Vascular Surgery.* 2002;8(4):

- 80–86. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2002/4/13.htm>.
4. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурун Р.С., Алекаян Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. М.; 2019. 89 с. Режим доступа: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Bockeria L.A., Pokrovsky A.V., Akchurin R.S., Alekayan B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S. et al. *National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities*. Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.) Available at: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
5. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6S):3S–12S. e40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>.
6. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1 Suppl.):S1–S75. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024>.
7. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R., Hobson R.W. 2nd, Martin J.D., Bortey E.B. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000;109(7):523–530. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00569-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00569-6).
8. Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996;24(5):389–406. <https://doi.org/10.1177/030006059602400501>.
9. Борисов М.Х., Коваленко В.И., Темрезов М.Б., Шуков Р.А. Сулодексид в комплексном лечении больных атеротромботическим поражением артерий нижних конечностей. *Новые технологии*. 2011;(4):217–221. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17298998>. Borisov M.Kh., Kovalenko V.I., Temrezov M.B., Shukov R.A. Sulodexide in complex treatment of patients with atherothrombotic injury of lowerlimbs arteries. *New Technologies*. 2011;(4):217–221. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17298998>.
10. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Бозо И.Я., Исаев А.А., Деев Р.В. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):38–43. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/4/5.htm>. Chervyakov Yu.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.N., Bozo I.Ya., Isaev A.A., Deev R.V. Five-year results of treatment of patients with chronic lowerlimb ischemia using gene therapy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(4):38–43. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/4/5.htm>.
11. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Воронов Д.А., Староверов И.Н. и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb – III фаза клинических испытаний). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(3):76–83. Режим доступа: <https://genescells.ru/article/effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-preparata-neovaskulgen-v-kompleksnoy-terapii-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiyey-nizhnykh-konechnostey-iib-iii-faza-klinicheskikh-ispytaniy/>. Shvalb P.G., Gavrilenko A.V., Kalinin R.E., Chervyakov Yu.V., Voronov D.A., Staroverov I.N. et al. Efficacy and safety of Neovascugen in complex therapy of patients with chronic lowerlimb ischemia (phase IIb – III clinical trials). *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2011;6(3):76–83. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/article/effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-preparata-neovaskulgen-v-kompleksnoy-terapii-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiyey-nizhnykh-konechnostey-iib-iii-faza-klinicheskikh-ispytaniy/>.
12. Гавриленко А.В., Воронов Д.А. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(3):7–14. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2015/3/1.htm>. Gavrilenko A.V., Voronov D.A. Results of comprehensive management of patients with chronic lowerlimb ischaemia using gene-engineering technologies of angiogenesis stimulation. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(3):7–14. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2015/3/1.htm>.
13. Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И., Воробьева О.Н., Левицкий И.В., Федорович А.А. и др. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(3):89–98. Режим доступа: <https://genescells.ru/article/effektivnost-terapevticheskogo-angiogeneza-u-bolnykh-s-hronicheskoy-ishemiyey-nizhnykh-konechnostey/>. Talitsky K.A., Bulkina O.S., Arefeva T.I., Vorobyeva O.N., Levitsky I.V., Fedorovich A.A. et al. Efficacy of therapeutic angiogenesis in patients with chronic lowerlimb ischemia. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2011;6(3):89–98. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/article/effektivnost-terapevticheskogo-angiogeneza-u-bolnykh-s-hronicheskoy-ishemiyey-nizhnykh-konechnostey/>.
14. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мжаванадзе Н.Д., Нерсисян Е.Г., Чухраля О.В., Швальб П.Г. 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. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2014/2/5.htm>. Deev R.V., Bozo I.Ya., Mzhavanadze N.D., Nersisyan E.G., Chukhraya O.V., Shvalb P.G. et al. Efficacy of using VEGF165 gene in comprehensive treatment of patients with stage 2a–3 lowerlimb chronic ischaemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(2):38–48. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2014/2/5.htm>.
15. Кательницкий И.И., Мурадов А.М., Алуханян О.А. Результаты современных методов восстановления кровотока при критической ишемии у больных с атеросклеротическим поражением артерий голени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(5):76–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-5-76-80>. Katelnitsky I.I., Muradov A.M., Alukhanyan O.A. Results of modern methods of restoration of blood flow at a critical ischemia in patients with atherosclerotic lesions of the leg arteries. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(5):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-5-76-80>.
16. 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. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2015-8-4-318-324>. Chervyakov Yu.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.N. Effect of gene therapy for quality of life and change of objective indexes blood supply of the lowerlimbs in patients with peripheral atherosclerosis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2015;8(4):318–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2015-8-4-318-324>.
17. Червяков Ю.В., Ха Хоай Нам. Способ лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза при окклюзии артерий голени. Патент RU 2694826 C1, 17.07.2019. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2694826C1_20190717. Chervyakov Yu.V., Ha Hoai Nam. A method for the treatment of chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic origin in occlusion of the arteries of the lower leg. Patent RU 2694826 C1,

- 17.07.2019. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2694826C1_20190717.
18. Червяков Ю.В., Власенко О.Н. Качество жизни у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей при использовании стандартного лечения и терапевтического ангиогенеза. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):87–92. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789987-92>.
Chervyakov Yu.V., Vlasenko O.N. Quality of life in patients with lower extremity atherosclerosis during standard treatment and therapeutic angiogenesis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(9):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789987-92>.
 19. Покровский А.В., Ивандаев А.С. *Состояние сосудистой хирургии в России в 2017 году*. М.: Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; 2018. 67 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/89868-sostoyanie_sosudistoj_hirurgii_v_rossii_v_2017_godu.pdf.
Pokrovsky A.V., Ivandayev A.S. *The state of vascular surgery in Russia in 2017*. Moscow: Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons; 2018. 67 p. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/89868-sostoyanie_sosudistoj_hirurgii_v_rossii_v_2017_godu.pdf.
 20. Мавликеев М.О., Плотников М.В., Максимов А.В., Гафиятуллина Г.Р., Муртазин А.И., Тергулов Ю.Э. и др. Патогистологическая оценка состояния скелетной мышцы после прямой генной терапии VEGF165 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Гены и клетки*. 2014;9 (3–1):105–111. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23568915>.
Mavlikeev M.O., Plotnikov M.V., Maksimov A.V., Gafiyatullina G.R., Murtazin A.I., Teregulov U.E. et al. Pathohistological assessment of skeletal muscle after direct gene therapy with VEGF165 of patients with peripheral arterial diseases. *Genes and Cells*. 2014;9 (3–1): 105–111. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23568915>.

Информация об авторах:

Червяков Юрий Валентинович, д.м.н., профессор кафедры хирургии Института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Областная клиническая больница; 150062, Россия, Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7; Cheryurval@yandex.ru
Московский Игорь Александрович, врач – сердечно-сосудистый хирург, Областная клиническая больница; 150062, Россия, Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7; dr.iamoskovsky@gmail.com

Information about the authors:

Yury V. Chervyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgery, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Cardiovascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Regional Clinic Hospital; 7, Yakovlevskaya St., Yaroslavl, 150062, Russia; Cheryurval@yandex.ru
Igor A. Moskovskiy, Cardiovascular Surgeon, Regional Clinic Hospital; 7, Yakovlevskaya St., Yaroslavl, 150062, Russia; dr.iamoskovsky@gmail.com