

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2011  
УДК 617.7-005.4:616.133.3-007.271

**ГЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

*П.Г. Швальб<sup>1</sup>, Р.Е. Калинин<sup>1</sup>, Р.В. Деев<sup>2</sup>, С.В. Грязнов<sup>1</sup>, Н.Д. Мжаванадзе<sup>1</sup>,  
С.Л. Киселев<sup>2</sup>, А.А. Исаев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Рязань

<sup>2</sup> Институт стволовых клеток человека, г. Москва

В статье изложены результаты сравнительного полугодового наблюдения за неоперабельными больными атеросклерозом нижних конечностей с клиническими проявлениями в виде перемежающейся хромоты (IIa-III ст. по А.В. Покровскому-Фонтейну), которые в составе консервативной терапии получали гентерапевтический препарат «Неоваскулген», представляющий собой плазмидную конструкцию с геном эндотелиального сосудистого фактора роста. В исследование было включено 50 пациентов (35 – в клинической группе и 15 – в контрольной). Препарат вводился внутримышечно, максимально близко к зонам ишемии, двукратно, в дозах 1,2 мг, с интервалом 14 дней. У пациентов контролировали: длину безболевого ходьбы, лодыжечно-плечевой индекс, транскутанно определяемое напряжение кислорода, линейную скорость кровотока в пораженном сегменте. Установлено, что в клинической группе статистически значимо растет длина безболевого ходьбы; линейная скорость кровотока. В меньшей степени растут остальные показатели. В контрольной группе наблюдалось ухудшение состояния больных. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата «Неоваскулген».

**Ключевые слова:** хроническая ишемия нижних конечностей, генная терапия, неоваскулген, дистанция безболевого ходьбы, линейная скорость кровотока.

Проблема лечения пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, является крайне актуальной в современной хирургии как в России, так и за рубежом. По данным разных авторов, этой формой атеросклероза страдает от 5 до 15% населения промышленно развитых стран мира [2, 3, 7]. Большинство пациентов обращается за медицинской помощью в специализированный стационар, уже имея тяжелые стадии заболевания (IIb и выше по классификации А.В. Покровского-Фонтейна), следовательно, они нуждаются в хирургическом лечении. К сожалению, оперативное пособие выполнить удается не всегда, что связано с различными причинами, среди которых основ-

ными являются отсутствие удовлетворительного периферического русла или тяжелые сопутствующие заболевания. Проблема восстановления кровообращения в дистальных сегментах сегодня рассматривается не только с хирургических позиций (протезирование и шунтирование сосудов), но и точки зрения концепции коррекции артериальной недостаточности нижних конечностей путем стимуляции ангиогенеза.

Многочисленные доклинические исследования и первые клинические испытания по применению генных препаратов с геном эндотелиального сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) продемонстрировали его безопасность и ангиогенную активность, тенден-

ции клинической эффективности [1, 5]. Инновационный препарат этой группы – «Неоваскулген» в качестве действующего начала содержит высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующую VEGF165. Препарат разработан ОАО «Институт стволовых клеток человека» и произведен в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗиСР РФ (Москва).

Механизм действия препарата основан на проникновении после внутримышечного введения генотерапевтической конструкции в клетку. Далее она не интегрируясь в геном обеспечивает временный синтез фактора роста VEGF165, который выступает в качестве ауто- и паракринного регулятора роста сосудов *in situ*.

В 2009-2010 гг. было проведено клиническое исследование I-IIa фазы, направленное на изучение краткосрочной безопасности, переносимости и эффективности препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с ишемией нижних конечностей (IIa-III стадии) по А.В. Покровскому-Фонтейну. В результате были получены данные, указывающие на безопасность применения препарата и хорошую переносимость. Отчетливо продемонстрированы тенденции эффективности препарата в терапии хронической ишемии: существенно возросла дистанция безболевого ходьбы (ДБХ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), уровень транскутанно определяемого напряжения кислорода (ТКНК) [4, 6].

Однако, для подтверждения гипотезы об эффективности препарата необходимо провести новое клиническое исследование на большей группе больных.

Цель исследования: изучить эффективность генотерапевтического препарата «Неоваскулген» в составе комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIa-III стадии по А.В. Покровскому-Фонтейну);

#### Материалы и методы

Исследование проведено на основании разрешения на проведение клинического исследования №177 от 21.04.2010,

выданного Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Протокол исследования одобрен Национальным комитетом по этике (выписка из протокола № 62 от 07.04.2010) и Локальным этическим комитетом ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития (выписка из протокола №8 от 16.05.2010).

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (2000).

*Общий дизайн исследования:* проспективное, простое, открытое, сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости препарата «Неоваскулген» в рамках комбинированной терапии при ишемии нижних конечностей (IIa-III стадии по А.В. Покровскому-Фонтейну).

*Критерии включения в исследование:* мужчины или женщины старше 40 лет; наличие клиники ишемии конечности (не менее 3 мес.) (IIa-III ст.); полная проходимость проксимального артериального русла исходно или после операции (более 3 мес.); наличие неоперабельного дистального поражения или анатомо-функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока; подписание Информированного согласия; способность пациентов понять суть исследования, выполнить требования протокола.

*Критерии исключения из исследования:* повышенная чувствительность к любым компонентам, входящим в состав препарата; беременность, лактация; наличие алкогольной или наркотической зависимости; неспособность пациента понять суть исследования; участие в других клинических исследованиях; декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, печени; наличие язвенно-некротических изменений стопы и голени; инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция; сепсис; наличие онкологического анамнеза в течение последних 5 лет; наличие клинически зна-

чимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования.

В клиническую группу (получавших препарат) было включено 35 пациентов, в группу контроля – 15. По стадиям процесса пациенты клинической группы были распределены следующим образом: Па – 1 (3%); Пб – 27 (77%); Пв – 7 (20%). В контрольной группе у 13 (87%) пациентов диагностирована Пб ст. патологического процесса, у 2 (13%) – Пв ст. Пациенты клинической группы получали «Неоваскулген» в ходе двукратного внутримышечного (максимально близко к зонам ишемии) введения в дозе 1,2 мг с интервалом между инъекциями 14 дней. Общая продолжительность участия пациента в исследовании – 6 мес. За это время каждый испытуемый совершал четыре визита к врачу для обследования: 0/1 визит – скрининг (обследование) и лечение; 2 визит – 30 сут.; 3 визит – 90 сут.; 4 визит 180 сут.

*Схема консервативной терапии.* Пациенты обеих групп получали стандартное консервативное лечение следующего состава. В стационарных условиях – Рефортан 250,0 в/в кап. №7, Актовегин 10-20% р-р в/в кап. №10. Во время амбулаторного периода наблюдения пациентам назначался пентоксифиллин в суточной дозе 200 мг, ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг.

*Оценка эффективности.* На основании градации методов диагностики при поражений периферических артерий в качестве основного критерия эффективности выбрана длина безболевого ходьбы (ДБХ, м.) [2, 7]. Дополнительным обоснованием этому служит и то, что в исследование включены пациенты, чье состояние характеризуется с использованием классификации А.В. Покровского-Фонтейна, основным классификационным критерием в которой является именно ДБХ. Показатель определяли в ходе тредмил-теста (ходьбе по ровной дорожке (угол 0 град.) со скоростью движения дорожки 1 км/ч).

Помимо этого регистрировали и оценивали вторичные критерии эффективности, к которым были отнесены:

- динамика лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ);
- динамика чрезкожно (транскутанно) определяемого парциального давления (напряжения) кислорода (ТКНК, мм рт. ст.);
- динамика изменений средних значений линейной скорости кровотока (ЛСК) по степени хронической ишемии у пациентов по данным ультразвукового дуплексного сканирования задней большеберцовой артерии (ЗББА);
- динамика ангиографической картины дистального сосудистого русла (артерий голени и стопы).

*Методы статистического анализа.*

В ходе статистического анализа изучались следующие научные вопросы:

- как меняются ДБХ, ЛПИ, ТКНК, ЛСК в группах и различия в их динамике между группами;
- какова частота благоприятных исходов лечения.

Распределения совокупностей абсолютных значений каждого из изучаемых признаков (ДБХ, ЛПИ, ТКНК, ЛСК) отличалось от нормального распределения, поэтому для проверки гипотез использовались непараметрические тесты:

- для оценки достоверности изменений абсолютного значения показателя ДБХ, ТКНК, ЛПИ и ЛСК в каждой группе использован метод сравнения парных случаев Вилкоксона (W) и тест Sign (S);
- для оценки различий центральных тенденций между группами; для оценки достоверности различий абсолютных значений основных и косвенных признаков ишемии (ДБХ, ЛПИ, ТКНК, ЛСК) между группами в каждый из анализируемых визитов; для оценки достоверности различий в приросте (в период между 1-ым и 4-ым визитами) абсолютного значения основных и косвенных признаков ишемии (ДБХ, ЛПИ, ТКНК, ЛСК) между группами использован метод сравнения непарных случаев Манна-Уитни (MW).

### Результаты и их обсуждение

Все больные, включенные в клиническую группу хорошо переносили внутримышечные инъекции препарата. Нежелательных явлений, побочных реакций и осложнений зафиксировано не было.

В связи с тем, что в исследовании принимали участие 3 пациента, перенесших ампутацию до включения в исследование (2 – в клинической группе и 1 в контрольной), то статистическому анализу подвергали данные, которые могли быть получены от остальных пациентов.

*Сравнение исходных показателей в группах.* При первом (нулевом) визите средний путь пройденный пациентами из клинической группы составил  $128,58 \pm 12,32$  м. (медиана = 146,00 м.), из контрольной –  $119,43 \pm 16,54$  м. (медиана = 100,00 м.) ( $P=0,744$ ), т. о. статистически значимых различий по данному показате-

лю не было. Средние значения ЛПИ на наиболее ишемизированной нижней конечности (в мышцы которой выполнялось введение препарата) у пациентов клинической и контрольной групп составили  $0,54 \pm 0,03$  и  $0,46 \pm 0,5$ , и медианы 0,53 и 0,42, соответственно ( $P=0,184$ ). Средний показатель ТКНК составил у пациентов клинической группы  $77,39 \pm 0,70$  мм рт. ст. (медиана = 78,00), контрольной группы –  $77,00 \pm 0,58$  мм рт. ст. (медиана = 77,00) ( $P=0,585$ ). Средние значения ЛСК на целевой конечности у пациентов клинической и контрольной групп составили  $12,1 \pm 8,58$  и  $20,31 \pm 12,09$ , и медианы 9,12 и 16,00, соответственно ( $P=0,199$ ). Отмеченные различия в величинах указанных признаков были статистически не достоверны, следовательно, клиническая и контрольная группы сопоставимы по тяжести своего состояния (табл. 1).

Таблица 1

*Характеристика контрольной и клинической групп*

Признак	Значение	Клиническая группа (N=33)	Контрольная группа (N=14)	Межгрупповые различия	
				Значение	P (MW)
ДБХ	Среднее (м.)	$128,58 \pm 12,32$	$119,43 \pm 16,54$	+ 9,15	0,744
	Медиана (м.)	146,00	100,00	+ 46,00	
ЛПИ	Среднее	$0,54 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,5$	+ 0,07	0,184
	Медиана	0,53	0,42	+ 0,11	
ТКНК	Среднее (мм рт. ст.)	$77,39 \pm 0,70$	$77,00 \pm 0,58$	+0,39	0,585
	Медиана (мм рт. ст.)	78,00	77,00	+1,00	
ЛСК	Среднее (см/с.)	$12,1 \pm 8,58$	$16,44 \pm 7,1$	-4,34	0,199
	Медиана (см/с.)	9,12	14,60	-9,80	

*Динамика показателя «дистанция безболевого ходьбы» (ДБХ).* Исходно средняя ДБХ в клинической группе составила  $128,58 \pm 12,32$  м. (от 10 до 290 м). На фоне лечения в основной группе дистанция безболевого ходьбы через 3 мес. наблюдения составила  $160,27 \pm 16,36$  м (от 25 до 320 м.), а через 6 мес. –  $185,06 \pm 18,13$  м. (от 45 до 350 м). Следовательно, в клинической группе отмечалась непрерывная тенденция к увеличению значений среднего и медианы проходимой дистанции до появления болей (табл. 2, рис. 1а). Доказана статистическая значимость увеличения этого параметра между первым и

третьим визитами, между третьим и четвертым визитами и между первым и четвертым визитами (см. табл. 2). Прирост среднего значения пути, который пациент мог пройти в клинической группе составил 56,48 м., значение медианы увеличилось на 64 м., что составило 44%.

В контрольной группе отмечена тенденция к снижению показателя ДБХ. Причем к концу срока наблюдения, регресс по данному показателю оказался весьма существенным, в среднем расстояние, проходимое без боли у неоперабельных пациентов на фоне стандартной консервативной терапии уменьшилось почти

на 28 м. Различия в динамике показателя между группами были статистически достоверны ( $P=0,000$ ), причем их формирование в группах происходило последовательно. Так, они между клинической и контрольной группами не были статисти-

чески достоверными в первый ( $P=0,744$ ) и последующий ( $P=0,061$ ) визиты, однако к четвертому визиту (180 сут.) зарегистрирована статистическая значимость различий ДБХ ( $P=0,005$ ).

Таблица 2

**Динамика ДБХ в клинической и контрольной группах**

Группа	Показатель	Абсолютные расчетные значения ДБХ			Прирост внутри группы между 0 и 4 визитами		
		Визит 0(1)	90 сут.	180 сут.	Абс.	P (W)	P (S)
Клиническая группа	N	33	33	32			
	Среднее	128,58±12,32	160,27±16,36	185,06±18,13	+ 56,48	0,000	0,000
	Медиана	146,00	174,00	210,00	+ 64,00		
Контрольная группа	N	14	14	14			
	Среднее	119,43±16,54	105,93±16,20	91,79±18,57	- 27,64	0,003	0,002
	Медиана	100,00	82,50	72,50	- 27,5		
Различия	Среднее	+ 9,15	+ 54,34	+ 93,27	+ 84,12		
	Медиана	+ 46,00	+ 91,5	+ 137,5	+ 91,5		
	P (MW)	0,744	0,061	0,005	0,000		

**Динамика показателя «лодыжечно-плечевой индекс» (ЛПИ).** ЛПИ, измеренный на наиболее ишемизированной конечности у пациентов клинической группы имел тенденцию к росту, а среди пациентов из группы контроля – к снижению (табл. 3). Отмеченные различия в значениях признака между первым и финальным визитами в клинической группе были статистически достоверны ( $P=0,0000$ ). Различия в значениях признака между клинической и контрольной группами были статистически недостоверны в первый визит ( $P=0,184$ ). В последующие визиты они оказались статистически значимыми (рис. 16).

В контрольной группе отмечалось достоверность различий между первым и последним визитами по параметру величины прироста показателей. Следует от-

метить, что распределение пациентов контрольной группы на пациентов с положительной и отрицательной динамикой достоверно не отличалось от случайного ( $P=0,167$ ): 6 пациентов с положительной динамикой, 13 пациентов с отрицательной динамикой ( $P=0,012$ ).

Средние значения ЛПИ на целевой ноге у пациентов клинической и контрольной групп составили  $0,53±0,03$  и  $0,46±0,5$ , и медианы  $0,53$  и  $0,42$ , соответственно. Разница между приростом среднего значения ЛПИ на целевой ноге между группами составила  $+0,077$  (медиана  $+0,065$ ), отмеченные различия были статистически достоверны. Прирост показателя в клинической группе составил  $13,2\%$ .

Таблица 3

**Динамика ЛПИ в клинической и контрольной группах**

Группа	Показатель	Абсолютные расчетные значения ЛПИ			Прирост внутри группы между 0 и 4 визитами		
		Визит 0(1)	90 сут.	180 сут.	Абс.	P (W)	P (S)
Клиническая группа	N	33	33	32			
	Среднее	0,53±0,03	0,57±0,03	0,60±0,3	+ 0,07	0,000	0,000
	Медиана	0,53	0,58	0,62	+ 0,09		
Контрольная группа	N	14	14	13			
	Среднее	0,46±0,05	0,43±0,05	0,42±0,05	- 0,04	0,003	0,006
	Медиана	0,42	0,40	0,39	- 0,03		
Различия	Среднее	+ 0,07	+ 0,14	+ 0,18	+ 0,11		
	Медиана	+ 0,11	+ 0,18	+ 0,23	+ 0,12		
	P (MW)	0,184	0,020	0,007	0,000		

**Динамика показателя «транскутанно определяемое напряжение кислорода» (ТКНК).** В клинической группе отмечалась непрерывная тенденция к увеличению среднего значения признака ТКНК с  $77,39 \pm 0,70$  мм рт. ст. на первом визите до  $80,88 \pm 0,78$  мм рт. ст. на четвертом (180 сут.). В контрольной группе отмечалась противоположная динамика: снижение среднего значения показателя с  $77,00 \pm 0,58$  мм рт. ст. до  $75,00 \pm 0,87$  мм рт. ст. за аналогичный период наблюдения. Отмеченные различия между значениями признаков в клинической группе были достоверны, в контрольной группе – недостоверны

( $P=0,083$ ), т. е. показатель у данных больных практически не претерпел изменений в ходе стандартного лечения за период в полгода (табл. 4, рис. 1в).

Сравнение групп в первый визит не выявило достоверного различия между группами ( $P=0,585$ ), но показало статистически достоверные различия в последующие визиты. Зафиксированные различия в приросте среднего значения ТКНК между группами (+5,49) и медианы (+6,00) были достоверны (0,000). Абсолютный прирост показателя в группах составил: в клинической группе +3,49 (4,5%), и в контрольной -2,0% ( $P=0,000$ ).

Таблица 4

**Динамика ТКНК в клинической и контрольной группах**

Группа	Показатель	Абсолютные расчетные значения ДБХ			Прирост внутри группы между 0 и 4 визитами		
		Визит 0(1)	90 сут.	180 сут.	Абс.	P (W)	P (S)
Клиническая группа	N	33	33	32			
	Среднее	$77,39 (\pm 0,70)$	$78,97 (\pm 0,86)$	$80,88 (\pm 0,78)$	+ 3,49	0,000	0,000
	Медиана	78,00	79,00	82,00	+ 4,0		
Контрольная группа	N	14	14	14			
	Среднее	$77,00 (\pm 0,58)$	$76,29 (\pm 0,78)$	$75,00 (\pm 0,87)$	- 2,00	0,083	0,057
	Медиана	77,00	78,00	75,00	- 2,0		
Различия	Среднее	+0,39	+2,68	+5,88	+5,49		
	Медиана	+1,00	+2,00	+7,00	+6,00		
	P (MW)	0,585	0,040	0,000	0,000		

**Динамика показателя «линейная скорость кровотока» (ЛСК).** У пациентов клинической группы ЛСК на наиболее пораженной ноге имел тенденцию к росту в течение всего периода исследования: значение среднего возросло на 8,21 см/с, медианы – на 6,88 см/с. У пациентов контрольной группы значения показателя стали ниже первоначального уровня к 4 визиту (180 сут.) на 0,72 см/с, что составило весьма существенный при-

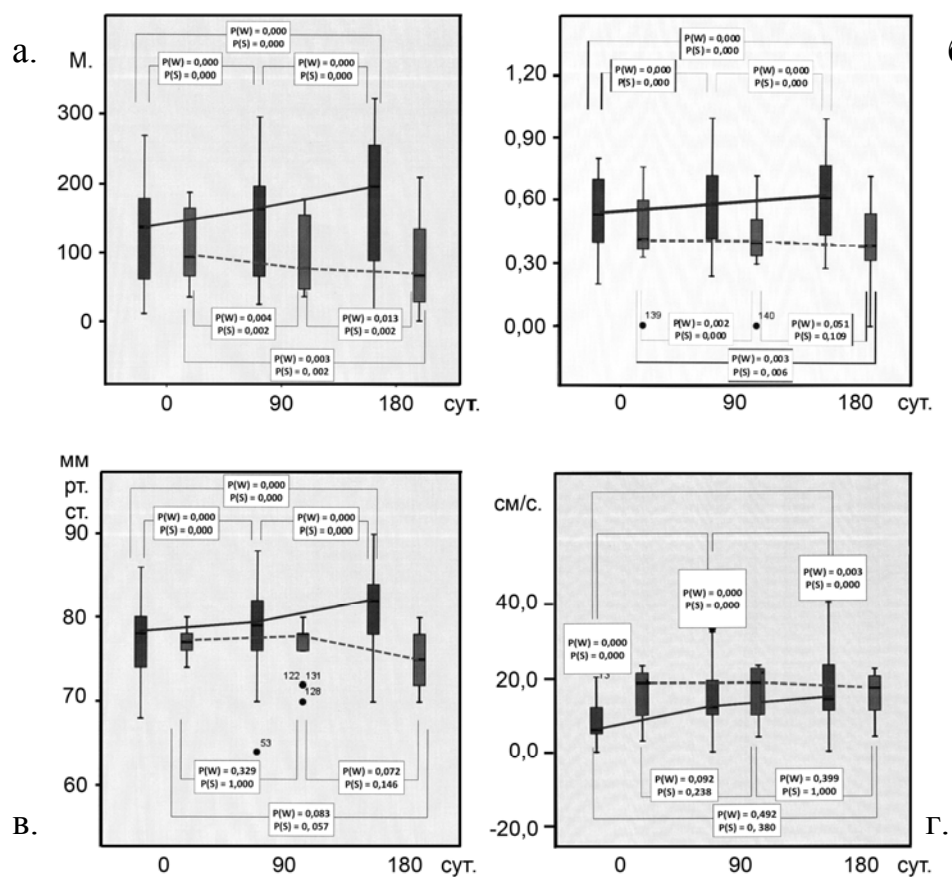
рост – 67,8%; медиана снизилась на 0,7 см/с. Отмеченные изменения были статистически значимы для клинической группы и незначимы для контрольной ( $P=0,000$  и  $P=0,154$  соответственно) (табл. 5, рис. 1г).

Прирост показателя в клинической группе был больше чем в контрольной, а различия статистически достоверны (0,005).

Таблица 5

*Динамика ЛСК на наиболее пораженной ноге в клинической и контрольной группах*

Группа	Показатель	Абсолютные расчетные значения ЛСК			Прирост внутри группы между 0 и 4 визитами		
		Визит 0(1)	90 сут.	180 сут.	Абс.	P (W)	P (S)
Клиническая группа	N	33	33	32			
	Среднее	12,1±8,58	19,25±11,01	20,31±12,09	+8,21	0,000	0,000
	Медиана	9,12	14,00	16,00	+6,88		
Контрольная группа	N	14	14	14			
	Среднее	16,44±7,16	16,00±8,15	15,72±6,46	-0,72	0,492	0,380
	Медиана	19,00	19,50	18,3	-0,7		
Различия	Среднее	-4,34	+3,25	+4,59	+8,93		
	Медиана	-9,80	-3,50	-2,3	+7,5		
	P (MW)	0,199	0,687	0,875	0,005		



**Рис. 1.** Средние показатели в клинической (сплошная линия) и контрольной (пунктирная линия) группах: а – ДБХ; б – ЛПИ; в – ТКНК; г – ЛСК

*Ангиография* выполнена 12 пациентам клинической группы. Установлено, что у всех на контрольных ангиограммах, выполненных во время заключительного визита определяется усиление (по сравнению с исходной ангиографической картиной) контрастирования сосудистого русла за счет новообразованных коллатеральных сосудов и, возможно, раскрытия ранее нефункционировавших сосудов. Полученные результаты позволяют рассчитывать, что процесс улучшения дистального кровообращения у пациентов клинической группы будет продолжен.

*Изменение степени ишемии (стадии заболевания) в ходе лечения.* Сравнение результатов лечения изучаемых групп больных позволяет сделать вывод, что, применение препарата «Неоваскулген» позволило достоверно улучшить состояние больных с ишемией нижних конечностей. Данное положение базируется на том, что значительные число пациентов перешли из одной – более тяжелой степени ишемии в другую – более легкую (по основному критерию классификации А.В. Покровского-Фонтейна). Так, в клинической группе, пациенты которой дополнительно к стандартному лечению получали исследуемый генный препарат, количество больных с Пб ст. ишемии уменьшилось на 16 человек (45,71%) за счет перехода в Па ст.; также у 5 (14,29%) пациентов, изначально имевших III ст. ишемии, на последнем визите регистрировалась Пб ст. В то же время, в группе сравнения (контроля) только у одного пациента (6,7%) состояние улучшилось (переход из Пб ст. во Па ст.), что существенно не изменило средние данные по группе (рис. 2).

Становится очевидным, что помимо коррекции показателей периферической гемодинамики также изменяются и показатели центральной гемодинамики. Таким образом, отмечается суммация центральных и периферических гемодинамических эффектов, то есть терапия исследуемым препаратом не только запускает механизмы ангиогенеза в ишемизированных тканях, позволяющие обеспечить компенсацию периферической артериальной не-

достаточности, но и вызывает функциональную адаптацию центральной гемодинамики. Так, у пациентов клинической группы ЛПИ повышался более чем на 0,05, что расценивается как «частичный гемодинамический успех»; показатель ЛСК повышался более чем на 8 см/с., что в сравнении с отрицательной динамикой у пациентов контрольной группы также может расцениваться как «гемодинамический успех»; прирост показателя ТКНК указывает на явное улучшение микроциркуляции и нормализации обмена кислорода в тканях нижних конечностей [3].

Таким образом, изменения клинических параметров под воздействием проводимого лечения показал, что включение в состав консервативного лечения неоперабельных больных генного фармпрепарата «Неоваскулген» позволяет уже за первые 0,5 года существенно повысить эффективность проводимого лечения и улучшить прогноз заболевания.

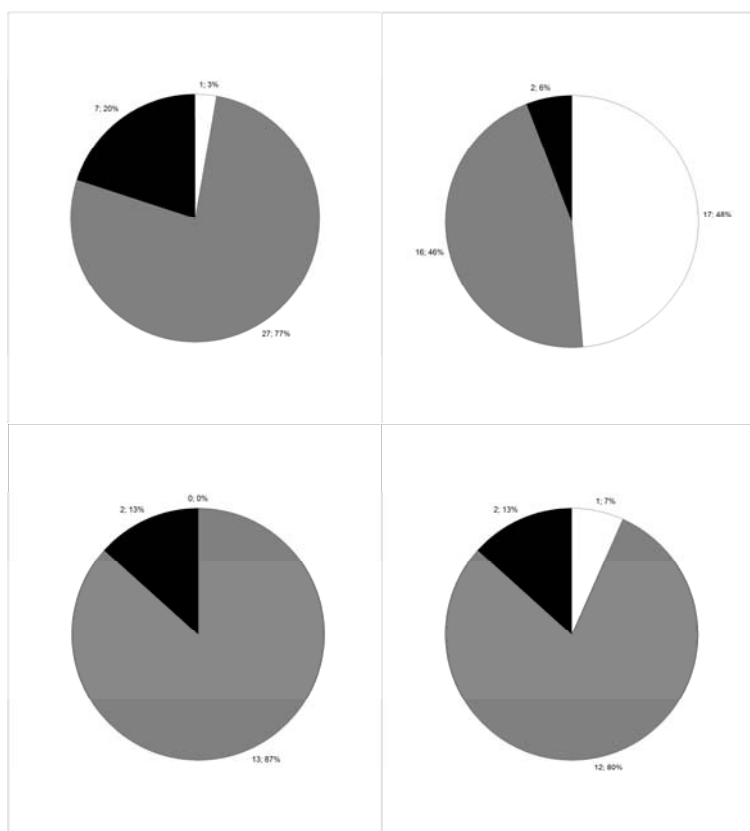
#### **Выводы**

1. По основному критерию эффективности «дистанция безболезной ходьбы» у пациентов клинической группы обнаружен статистически значимый рост показателя (прирост 44%), который достоверно отличался от выявленной тенденции у пациентов контрольной группы ( $P=0,000$ ).

2. По вторичным критериям эффективности получены данные, свидетельствующие об успехе терапии в клинической группе: прирост ЛПИ на 13,2%; прирост ТКНК 4,5%; прирост ЛСК 67,85%.

3. Таким образом, по оценке основного и вторичных критериев эффективности, данным ангиографии, следует констатировать существенное улучшение клинической картины у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей Па-III ст. по А.В. Покровскому-Фонтейну после применения препарата «Неоваскулген», что свидетельствует о его эффективности в составе комплексного лечения неоперабельных пациентов.





**Рис. 2.** Соотношения больных по степеням тяжести в клинической группе (а – при включении в исследование; б – через 180 дней) и в контрольной группе (в – при включении в исследование; г – через 180 дней). Белый сектор – IIа ст., серый – IIб ст., черный – III ст.

### Литература

1. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний / Р.В. Деев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2011. – Т. 17, №2. – С. 145-154.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. – Ч. 1. Периферические артерии.
3. Клиническая ангиология: руководство для врачей / под ред. А.В. Покровского. – М., 2004. – Т. 1. – 808 с.
4. Результаты 1/2а фазы клинических испытаний генотерапевтического препарата для терапевтического ангиогенеза / П.Г. Швальб [и др.] // *Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* – 2010. – Т. 11, №6. – С. 262. – (Содерж. журн.: Тез. докл. 16-го Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 28 ноября-1 декабря, 2010).
5. Gupta R. Human Studies of Angiogenic Gene Therapy / R. Gupta, J. Tongers, D.W. Losordo // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105. – P. 724-736.
6. Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease, phase I-IIa and IIb-III study / R.E. Kalinin [et al.] // *The European Society for Cardiovascular and Endovascular*

- Surgery 60<sup>th</sup> International Congress (Moscow, May 20-22, 2011) // Inter. Cardiovasc. Thoracic Surg. – 2011. – Vol. 12 (Suppl 1). – P. 374.
7. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 31-370.

### GENE PHARMACOTHERAPY INOPERABLE PATIENTS WITH CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

*P.G. Shvalb, R.E. Kalinin, R.V. Deev, S. Gryaznov,  
N.D. Mzhavanadze, S.L.Kiselev, A.A. Isaev*

The article presents the results of the comparative six-month surveillance inoperable patients with atherosclerosis of lower extremities with clinical manifestations in the form of intermittent claudication (IIa-III century. AVPokrovskii to Fontaine), which are composed of conservative therapy received the drug genterapevtichesky "Neovaskulgen", a plasmid with the gene structure of vascular endothelial growth factor. The study included 50 patients (35 – in the clinical group and 15 – in the control group). The drug was administered intramuscularly, as close as possible to areas of ischemia, twice, at doses of 1.2 mg, with an interval of 14 days. Patients kontralirovlai: the length of pain-free walking distance, ankle-brachial index, transcutaneous oxygen napryazhdenie determined, the linear velocity of blood flow in the affected segment. It is established that in the clinical group were significantly increasing the length of pain-free walking distance, the linear velocity krovтока. To a lesser extent the other indicators are growing. In the control group had deterioration of patients. The obtained results show the effectiveness of the drug "Neovaskulgen."

**Key words:** *chronic lower limb ischemia, gene therapy, neovaskulgen, pain-free walking distance, the linear velocity of blood flow.*

Калинин Роман Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России, г. Рязань.  
E-mail: [Kalinin-re@yandex.ru](mailto:Kalinin-re@yandex.ru).