

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb–III фаза клинических испытаний)

(КТТИ 2011;VI (3):76–83)

П.Г. Швальб¹, А.В. Гавриленко², Р.Е. Калинин¹, Ю.В. Червяков³, Д.А. Воронов², И.Н. Староверов³, С.В. Грязнов¹, Н.Д. Мжаванадзе¹, Е.Г. Нерсисян³, С.Л. Киселев⁴, А.А. Исаев⁴, Р.В. Деев⁴

¹ Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

³ Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

⁴ Институт стволовых клеток человека, Москва

Efficacy and safety of application «Neovasculgen» in the complex treatment patients with chronic lower limb ischemia (IIb–III phase of clinical trials)

P.G. Shvalb¹, A.V. Gavrilenko², R.E. Kalinin¹, Yu.V. Chervyakov³, D.A. Voronov², I.N. Staroverov³, S.V. Gryaznov¹, N.D. Mzavanadze¹, E.G. Nersesyan³, S.L. Kiselev⁴, A.A. Isaev⁴, R.V. Deev⁴

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan

² B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow

³ Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

⁴ Human Stem Cells Institute, Moscow

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 генотерапевтический препарат «Неоваскулген», представляющий собой плазмидную конструкцию с геном эндотелиального сосудистого фактора роста. В исследование было включено 100 пациентов (75 – в клиническую группу и 25 – в контрольную); пациенты проходили лечение в трех клинических центрах. Препарат вводился внутримышечно, максимально близко к зонам ишемии, двукратно, в дозах 1,2 мг, с интервалом 14 дней. У пациентов контролировали: длину безболевой ходьбы (ДБХ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), транскутанно определяемое напряжение кислорода (ТКНК), линейную скорость кровотока (ЛСК) в пораженном сегменте, выполняли ангиографию, рассчитывали интегральный результат лечения по шкале «успех»/«неуспех», качество жизни по опроснику SF-36. Установлено, что ДБХ увеличилась на 110%, что статистически значимо отличалось от контроля ($P = 0,000$). По остальным критериям эффективности в клинической группе получены следующие данные: ЛПИ – прирост 11,11% ($P = 0,000$); ТКНК – прирост 11,38% ($P = 0,000$); ЛСК – прирост 55,12% ($P = 0,000$). Ангиографически определялось усиление контрастирования микроциркуляторного русла за счет новообразованных коллатеральных сосудов по сравнению с исходной картиной. У пациентов клинической группы установлено статистически значимое улучшение физического компонента здоровья ($P = 0,000$) и наблюдалась тенденция к улучшению психологического компонента здоровья ($P = 0,241$). При интегральной оценке результатов лечения показано, что частота успешных исходов за период 6 мес. в клинической группе (94,0%) была значимо больше, чем в контрольной – 37,5% ($P = 0,000$). Нежелательных явлений и осложнений применения препарата не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата «Неоваскулген».

The article deals with the results of a 6 month comparative follow-up of non-resectable patients with lower limb atherosclerosis having clinical symptoms as claudication (IIa–III stages according to the Fontaine-Pokrovsky classification) who received Neovasculgen as a part of conservative therapy. Neovasculgen, a gene therapy drug, is a plasmid construction with a vascular endothelial growth factor gene. 100 patients were enrolled into the study: 75 patients comprised the clinical group, while 25 ones being the controls. The patients underwent treatment in three clinical centers. The drug was injected intramuscular, maximally close to ischemia zones, twice in doses of 1.2 mg with the interval of 14 days. The following factors were controlled: pain free walking distance (PIWD), ankle-brachial index (ABI), transcutaneous partial pressure of oxygen (TcPO₂), linear blood flow rate (LBFR) in the involved segment, angiography; also the integral treatment result on the scale «success/failure», quality of life SF-36 questionnaire were assessed. The study duration was 6 months. PIWD was determined to increase by 110% that shows statistically significant difference versus the control ($P = 0.000$).

e-mail: romdey@gmail.com

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, генная терапия, Неоваскулген

Введение

Лечение пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, является крайне актуальной задачей 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 [1–3]. Большинство пациентов обращается за медицинской помощью в специализированный стационар, когда клиническая симптоматика становится весьма выраженной, то есть имея уже средние и тяжелые стадии заболевания (IIб и выше по классификации А.В. Покровского – Фонтейна), следовательно, они нуждаются в хирургическом лечении. К сожалению, оперативное пособие может быть выполнено им не всегда, что связано с различными причинами, среди которых основными являются отсутствие анатомически 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, тенденции клинической эффективности [4–6]. Инновационный препарат – «Неоваскулген» в качестве действующего начала содержит высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующую VEGF165. Препарат разработан ОАО «Институт стволовых клеток человека» (Москва).

Механизм действия препарата основан на проникновении в клетку плазмидной конструкции. 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 [5]. Были получены данные, указывающие на безопасность применения препарата и хорошую переносимость. Отчетливо продемонстрированы тенденции эффективности препарата в терапии хронической ишемии: существенно возростала дистанция безболевой ходьбы (ДБХ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), уровень транскутанно определяемого напряжения кислорода (ТКНК) [7, 8].

Однако, для подтверждения гипотезы об эффективности препарата и механизмах реализации клинической результативности необходимо было провести клиническое исследование на большей группе больных.

Key words: chronic lower limb ischemia, gene therapy, neovasculgen

Цель исследования: оценить эффективность генотерапевтического препарата «Неоваскулген» в составе комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIa–III стадии по А.В. Покровскому – Фонтейну); проверить гипотезу о том, что исследуемый препарат активизирует ангиогенез и улучшает кровообращение дистальных отделов конечности.

Материал и методы

Исследование проведено на основании разрешения на проведение клинического исследования №177 от 21.04.2010 г., 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 Локальными этическими комитетами трех лечебных учреждений: =ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (РязГМУ); ГУЗ «Ярославская Областная клиническая больница» (ЯОКБ); ФГУ «Российский научный центр хирургии имени Академика Б.В. Петровского РАМН» (РНЦХ).

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

В клиническую группу (получавших препарат) было включено 75 пациентов, в группу контроля – 25. Распределение пациентов по клиническим базам следующее (клиническая группа / группа контроля):

РязГМУ — 35 / 15; ЯОКБ — 25 / 5; РНЦХ — 15 / 5. Клиническую группу составили пациенты с IIa ст. ишемии — 9 (12%); с IIб ст. ишемии — 54 (72%); с III ст. — 12 (16%). В контрольной группе у 22 (88%) пациентов диагностирована IIб ст. патологического процесса, у 3 (12%) — III 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, проходивших лечение в РязГМУ, получали стандартное консервативное лечение: 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. Во время участия в исследовании пациенты ЯОКБ и РНЦХ получали в стационаре Гепарин 2,5 тыс. п/к 4 раза в сутки, Тикло 250 мг 2 раза в день Тромбо-асс 100 мг 1 раз в день, Пентоксифиллин 100 мг в/в, Никотиновую кислоту 4,0 мг в/м 2 раза в день, Папаверин 2 мл 2% в/м 2 раза в день, физиотерапевтическое лечение; во время амбулаторного периода наблюдения пациентам назначался Пентоксифиллин в суточной дозе 1200 мг, Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг или Клопидогрель 75 мг/сут.

Оценка эффективности. На основании градации методов диагностики при поражении периферических артерий в качестве основного критерия эффективности выбрана длина безболевого ходьбы (ДБХ, м.) [1, 3]. Дополнительным обоснованием этому служит и то, что в исследование включены пациенты, чье состояние характеризуется с использованием классификации А.В. Покровского — Фонтейна, основным критерием в которой является именно ДБХ. Показатель определяли в ходе тредмил-теста (ходьбе по ровной дорожке (угол 0°) со скоростью движения дорожки 1 км/ч).

Помимо этого регистрировали и оценивали вторичные критерии эффективности, к которым были отнесены: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); чрезкожно (транскутанно) определяемое парциальное давление (напряжение) кислорода (ТКНК, мм рт. ст.); средние значения линейной скорости кровотока (ЛСК) по данным ультразвукового дуплексного сканирования задней большеберцовой артерии (ЗББА); динамика ангиографической картины дистального сосудистого русла.

Интегральная оценка эффективности проводилась на основании вычисления доли пациентов, у которых лечение могло быть расценено как успешное («успех»): клиническое излечение — полное исчезновение клинических признаков ишемии; улучшение — регресс клинических признаков ишемии, уменьшение болевого синдрома при длительной ходьбе и исчезновение в покое при горизонтальном положении конечности.

Критерии не успешного лечения («не успех»): отсутствие эффекта — сохранение выраженного болевого синдрома, как в покое, так и при небольшой нагрузке на конечность, появление признаков формирования язвенно-некротических изменений тканей стопы и голени.

Исходя из современной трактовки целей лечения таких пациентов — улучшения качества жизни, все пациенты заполняли опросник SF-36 («SF-36 Health Status Survey»), который относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 баллов обозначает полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: психологическое и физическое благополучие. Заполнение опросника и трактовку полученных данных осуществляли согласно инструкции.

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на протяжении всего исследования, на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными данными состояния пациентов (жалобы, осмотр, t °C тела, АД, ЧСС, ЧД, ЭКГ, лабораторные показатели крови и мочи) и регистрации любых нежелательных явлений (НЯ), вне зависимости от их связи с исследуемым препаратом. Фиксирование НЯ начиналось с момента подписания пациентом Информированного согласия на участие в исследовании.

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 статистической 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 значимости 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-м и 4-м визитами) абсолютного значения основных и косвенных признаков ишемии между группами использован метод сравнения непарных случаев Манна — Уитни (MW); для оценки различий непараметрических данных использован точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Все больные, включенные в клиническую группу хорошо переносили внутримышечные инъекции препарата. Нежелательных явлений, побочных реакций

* Границы ст. тяжести (по ДБХ): 2а — более 200 м.; 2б — более 25 м., но менее 200 м.; 3 — менее 25 м. или наличие болей в покое.

и осложнений зафиксировано не было. Самочувствие пациентов клинической группы во время введения препарата и в последующем оставалось удовлетворительным; местных реакций не зарегистрировано. Введение препарата безболезненно, хорошо переносится и не требует обезболивания.

Уровни анализируемых общеклинических, биохимических показателей (включая уровень глюкозы) и показателей коагулограммы не имели достоверных изменений в динамике лечения исследуемым препаратом и существенно не отличались от контрольной группы.

В процессе проведения исследования (между V3 (90 сут.) и V4 (180 сут.) у двух пациентов клинической группы развились состояния, не позволившие им продолжать исследование: острое нарушение мозгового кровообращения с благополучным исходом и острый инфаркт миокарда с летальным исходом. Причинно-следственная связь с применением препарата выявлена не была. Всего статистической обработке подлежали данные 70 пациентов из клинической и 24 пациентов из контрольной групп.

Изменение локального статуса. В клинической группе на фоне проведенного лечения как через 3, так и через 6 мес. наблюдения отмечено значимое уменьшение числа пациентов, предъявлявших жалобы на онемение ($P = 0,000$), похолодание конечности ($P = 0,000$) и у которых была отмечена гипотрофия мышц конечности ($P = 0,007$). В контрольной группе существенного изменения локального статуса не наблюдалось.

Сравнение исходных клинико-инструментальных показателей в группах. При первом (нулевом) визите средний путь, пройденный пациентами клинической группы, составил $135,26 \pm 102,37$ м (от 15 до 600 м.; медиана = 102,5 м); в контрольной группе этот показатель составил $-114,25 \pm 55,76$ м (медиана = 105,00 м) ($P = 0,558$), т.е. статистически значимой разницы по первичному критерию оценки ишемии между пациентами в группах исходно не было.

Средний показатель ТКНК составил у пациентов клинической группы $76,69 \pm 9,96$ мм рт. ст. (медиана = 78,00), контрольной группы — $76,89 \pm 5,76$ мм рт. ст. (медиана = 78,00) ($P = 0,921$). Средние значения индекса ЛПИ на целевой нижней конечности (наиболее ишемизированной ноге, в мышцы которой выполнялось введение препарата) у пациентов клинической и контрольной групп составили $0,513 \pm 0,182$ и $0,458 \pm 0,182$, и медианы 0,50 и 0,50, соответственно ($P = 0,248$). Средние значения признака ЛСК у пациентов клинической и контрольной групп составили $14,95 \pm 10,19$ и $17,60 \pm 6,60$, и медианы 15,00 и 20,00, соответственно ($P = 0,547$). Таким образом, и по вторичным критериям оценки ишемии нижней конечности группы не имели статистически значимых различий, следовательно, клиническая и контрольная группы сопоставимы по тяжести своего состояния.

Динамика показателя «дистанция безболевого ходьбы». На фоне лечения у пациентов клинической группы ДБХ через 3 мес. наблюдения составила $236,49 \pm 193,49$ м (от 50 до 1200 м), а через 6 мес. — $284,73 \pm 242,02$ м (от 20 до 1500 м). Следовательно, в клинической группе отмечалась непрерывная тенденция к увеличению значений среднего и медианы проходимой дистанции до появления болей. Доказана статистическая достоверность уве-

личения этого параметра между первым и третьим визитами, между третьим и четвертым визитами и между первым и четвертым визитами. За весь период исследования у 62 пациентов был отмечен рост показателя, у 3 — снижение, у 1 он остался без динамики.

В контрольной группе за весь период исследования у 9 пациентов был отмечен рост показателя, у 12 — снижение, у 2 — отсутствие динамики. Зафиксированная тенденция изменений значения признака в группе за период исследования была статистически недостоверной. Прирост среднего значения пути, который пациент мог пройти без боли, в исследуемой группе составил 149,47 м, значение медианы увеличилось на 127,5 м, различия были статистически достоверны ($P = 0,006$).

В контрольной группе среднее расстояние, проходимое пациентом, уменьшилось на 1,42 м, значение медианы увеличилось на 35,00 м, различие между показателями оказалось статистически недостоверным. Различия в динамике показателя между группами ($+150,89$ по среднему значению и $+92,5$ по значению медианы) были статистически достоверны ($P = 0,000$).

Динамика показателя «транскутанно определяемое напряжение кислорода». В клинической группе отмечалась непрерывная тенденция к увеличению среднего значения признака ТКНК с $76,69 \pm 9,96$ мм рт. ст. при первом визите до $85,42 \pm 10,87$ мм рт. ст. при четвертом. В контрольной группе отмечалась противоположная динамика: снижение среднего значения показателя с $76,89 \pm 5,76$ мм рт. ст. до $75,37 \pm 6,1,57$ мм рт. ст. за аналогичный период наблюдения. Отмеченные различия между значениями признаков в клинической группе были достоверны, а в контрольной группе статистически недостоверны ($P = 0,096$), т.е. показатель у данных больных практически не претерпел изменений в ходе стандартного лечения.

Сравнение групп в первый визит не выявило достоверного различия между группами ($P = 0,921$), но показало статистически достоверные различия в последующие визиты. Зафиксированные различия в приросте среднего значения показателя ТКНК между группами ($+10,25$) и медианы ($+8,00$) были значимы ($0,000$). Относительный прирост показателя в группах составил: в клинической группе $+12,40 \pm 17,69\%$, и в контрольной — $-2,12 \pm 4,38\%$ ($P = 0,000$).

Динамика показателя «лодыжечно-плечевой индекс». ЛПИ, измеренный на целевой конечности, у пациентов клинической группы имел тенденцию к росту, а среди пациентов из группы контроля — к снижению. Так, в клинической группе с исходной величины $0,513 \pm 0,182$ показатель вырос на фоне применения препарата на 0,057 и составил через полгода 0,57. Отмеченные различия в значениях признака между четвертым и первым визитами в клинической группе были статистически достоверны ($P = 0,0000$). В контроле индекс за полгода уменьшился на 0,02 единицы — с $0,458 \pm 0,182$ до $0,438 \pm 0,187$. Однако, эти изменения не явились статистически значимыми.

Разница между приростом среднего значения ЛПИ между группами составила $+0,077$ (медиана $+0,065$), отмеченные различия были статистически достоверны.

Динамика показателя «линейная скорость кровотока» (ЛСК). У пациентов клинической группы данный показатель имел тенденцию к росту в течение всего периода исследования: значение среднего возросло на 8,24 см/с, медианы — на 5,0 см/с — с уровня 14,95±10,19 см/с до 23,19±12,71 см/с через полгода.

У пациентов контрольной группы значения показателя увеличилось на 1,30 см/с (от 17,60±6,60 см/с. В начале исследования, до 18,90±6,77 см/с — через полгода), значение медианы осталось без изменения, на уровне 20,0 см/с. В ходе всего исследования различия в значениях показателя между группами были статистически достоверны ($P = 0,005$).

Прирост показателя в клинической группе был больше, чем в контрольной по значению среднего (+6,94 см/с) и медианы (+5,00 см/с), эти различия были статистически достоверны ($P = 0,005$).

Совокупно, данные клинико-инструментальных методов обследования представлены в табл. 1.

Ангиография в динамике выполнялась 30% пациентов клинической группы: в РязГМУ данное исследование выполнено 12 пациентам; в ЯОКБ — 16 пациентам; в РНЦХ — 5 пациентам, всего — 33 больным. Установлено, что у 80% ($n = 20$) пациентов на контрольных ангиограммах, выполненных во время заключительного визита (180±7 сут.), на фоне лечения препаратом «Неоваскулген» определяется усиление контрастирования микроциркуляторного русла за счет новообразованных коллатеральных сосудов по сравнению с исходной ангиографической картиной. Обнаружен макроскопически определяемый неоангиогенез за счёт коллатералей, и, возможно — раскрытия ранее нефункционировавших сосудов (рис. 1). Полученные результаты позволяют рассчитывать, что процесс улучшения дистального кровотока у пациентов клинической группы будет продолжен.

Сравнение исходов лечения в клинической и контрольной группах. В данном контексте под исходами подразумевали изменение состояние пациентов и тяжести заболевания на момент окончания срока наблюдения, предусмотренного протоколом клинического исследования, т.е. через 180 сут. от момента

включения. Интегральная оценка результатов лечения на основании анализа совокупности первичных и вторичных критериев эффективности терапии согласно введенным критериям (см. материалы и методы) позволила сравнить исходы лечения в обеих группах. Так, в клинической группе доля пациентов, у которых лечение было расценено как успешное составила 94,0%, в контрольной группе — 37,5% (рис. 2), различия являются статистически достоверными (точный критерий Фишера; $P = 0,000$).

Изменение степени ишемии (стадии заболевания) в ходе лечения наглядно демонстрирует результаты лечения через 180 сут. (по основному критерию классификации А.В. Покровского — Фонтейна). Так, в клинической группе, количество больных с IIб стадией ишемии уменьшилось на 28% за счет перехода в IIа стадию, а также, у 10 (13,3%) пациентов из 12 (16%), изначально имевших III стадию ишемии, на последнем визите регистрировалась IIб стадия, у пациента, изначально имевшего IIа стадию ишемии, на последнем визите регистрировалась I стадия. В то же время, в группе сравнения (контроля) только у одного пациента (4%) состояние улучшилось (переход из IIб во IIа ст.) (рис. 3).

Характеристика качества жизни. Результаты анализа опросника SF-36 были сгруппированы в виде оценок в баллах также по 8 шкалам. Количественно оценивались следующие показатели: физическое функционирование — клиническое улучшение состояния кровообращения в нижних конечностях оказало существенное влияние на качество жизни пациентов клинической группы (+11,0), в динамике наблюдалось значительное улучшение данного параметра ($P = 0,003$), по сравнению с пациентами контрольной группы (+4); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием — у пациентов клинической группы отмечается существенное улучшение показателя (+16.), в то время, как у пациентов контрольной группы наблюдается регресс показателя (-2,5) ($P = 0,000$); интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью на фоне лечения в обеих группах остались на низком уровне, что вполне оправдано, с учетом того, что шкала оценивает интенсивность ощущений, но не частоту развития болевых приступов ($P = 0,635$);

Таблица 1. Динамика клинико-инструментальных данных у пациентов клинической и контрольной групп

Показатель	Группа	V1, 0 сут., исходно	V4, 180 сут.	Прирост, абс.	p(B)* / (S)**	Прирост, %
ДБХ, м	клиническая	135,3±102,37	284,7±242,02	149,47	0,000	110,5
	контрольная	114,3±55,76	112,8±61,57	-1,42	0,614/0,664	-1,2
ТКНК, мм. рт. ст.	клиническая	76,69±9,96	85,42±10,87	+ 8,73	0,000	11,38
	контрольная	76,89±55,76	75,37±61,57	-1,52	0,081/0,096	-1,98
ЛПИ	клиническая	0,513±0,182	0,57±0,185	0,057	0,000	11,11
	контрольная	0,458±0,182	0,438±0,187	-0,02	0,012/0,167	-4,37
ЛСК, см/с	клиническая	14,95±10,19	23,19±12,71	8,24	0,000	55,12
	контрольная	17,16±6,60	18,9±6,77	1,30	0,154/0,070	10,14

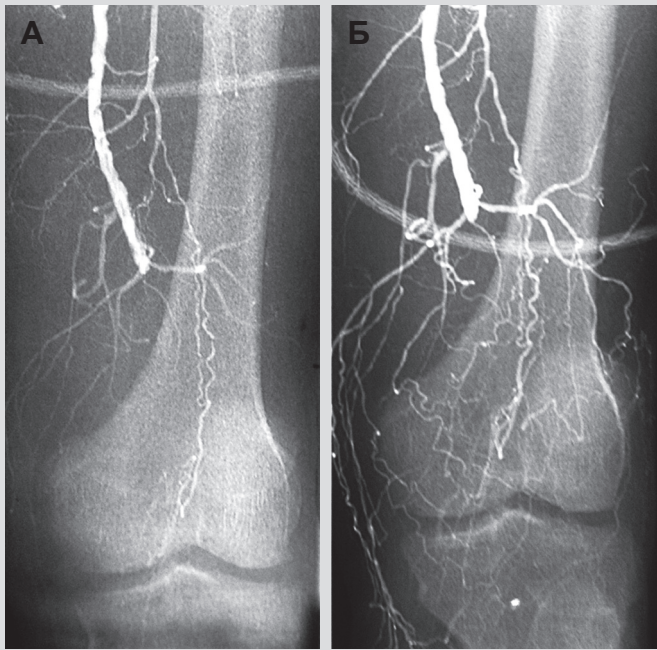


Рис. 1.
Ангиограммы пациента из клинической группы:
А, Б – на уровне окклюзии;
В–Е – сосуды голени.
А, В, Г – на момент включения в исследование);
Б, Д, Е – через 0,5 года

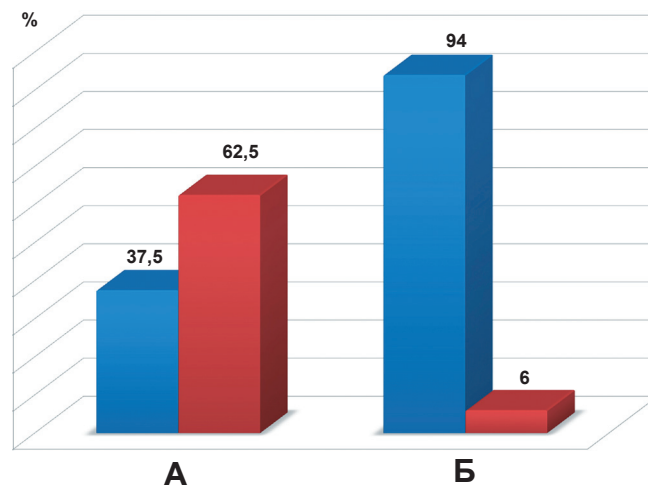
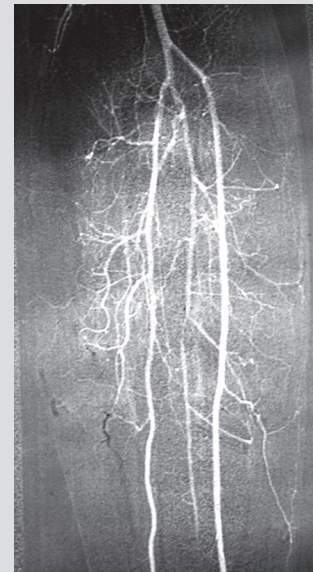
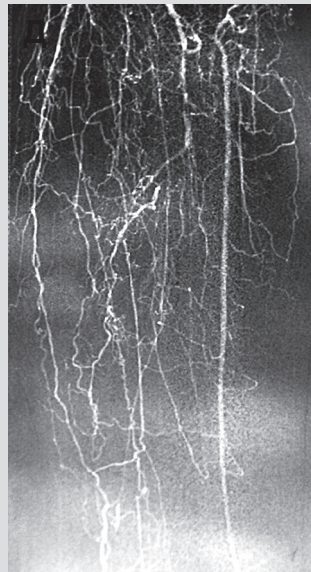


Рис. 2. Соотношение успешных (синий цвет) и не успешных (красный цвет) исходов лечения в контрольной (А) и клинической группах (Б)

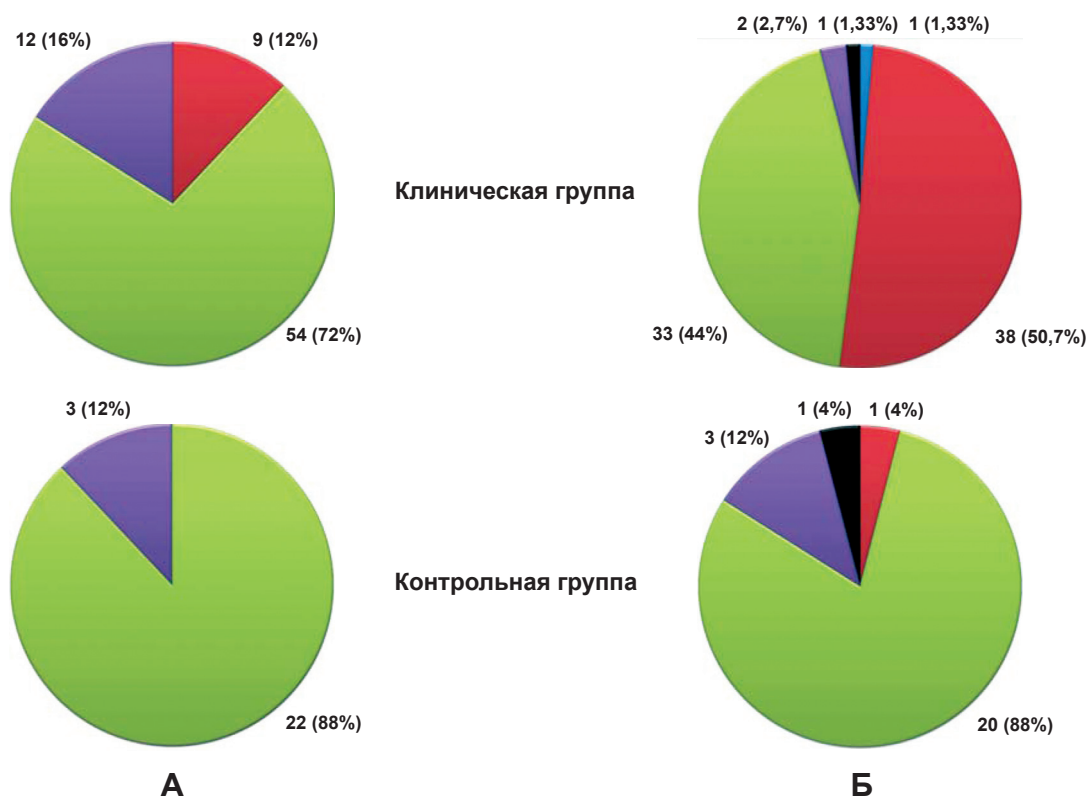


Рис. 3. Соотношение количества пациентов с различными ст. тяжести при включении в исследование (А) и через 0,5 года (Б): голубой цвет – 1 ст.; красный – 2а ст.; зеленый – 2б; лиловый – 3; черный цвет – ампутации

общее состояние здоровья – на начальном этапе пациенты оценивали свое состояние ниже средне-статистического уровня, на выходе из исследования показатель возрос, причем в сравнении с контрольной группой изменения оказались статистически значимыми ($P = 0,049$); жизненная активность, т.е. ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным, прирастала от начала к концу исследования в обеих группах, однако различия в приросте показателя оказались незначимыми ($P = 0,119$); социальное функционирование – прирост наблюдается в обеих группах пациентов, однако межгрупповые различия были статистически незначимыми ($P = 0,103$); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – в клинической группе наблюдается существенный достоверный прирост данного показателя (+17,3), что объясняется значительным улучшением эмоционального настроения пациентов на фоне улучшения физического состояния, а различия в сравнении с группой контро-

ля весьма выраженными ($P = 0,004$); психическое здоровье – в результате терапии в обеих группах наблюдалась тенденция к улучшению психического состояния, однако различия были статистически не достоверны ($P = 0,767$).

При дальнейшем анализе вышеперечисленные шкалы были сгруппированы в два показателя – «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Зарегистрирован статистически достоверный ($P = 0,000$) прирост показателя «физический компонент здоровья» у пациентов клинической группы, что объясняется значительным улучшением физического состояния пациентов. На фоне улучшения физического состояния, наблюдается некоторое улучшение и эмоционального настроения пациентов, о чем говорит тенденция к росту показателя «психологического компонента здоровья» (табл. 2). Однако, разница в приросте показателя в клинической и контрольной группе в последнем случае не значима ($P = 0,241$).

Таблица 2. Показатели «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» у пациентов клинической и контрольной групп

Показатель	Группа	V1, 0 сут., исходно	V3, 90 сут.	V4, 180 сут.	Прирост	p
Физический компонент здоровья	клиническая	35,98981	37,25919	38,48189	2,49	$P = 0,000$
	контрольная	36,77184	37,02296	36,43546	-0,34	
Психологический компонент здоровья	клиническая	35,08714	39,22672	39,93179	4,84	$P = 0,241$
	контрольная	44,47149	45,38986	46,8614	2,39	

Таким образом, в ходе исследования показано, что при включении препарата «Неоваскулген» в комплексную терапию хронической ишемии нижних конечностей у неоперабельных пациентов происходит существенное изменение основного критерия эффективности — дистанции безболевого ходьбы.

При оценке микрогемодинамического показателя ТКНК было установлено, что повышение данного показателя у больных, получавших вместе с базовой терапией препарат «Неоваскулген» было выражено на 13,36% ($p < 0,01$) (в клинической группе прирост показателя составил 11,38% ($p = 0,000$), в контрольной — 1,98% ($p = 1,98\%$)).

Оценка ультразвуковых параметров, отражающих макрогемодинамику выявила следующее: показатель ЛСК повышался после лечения в клинической группе на 55,12%, в контрольной группе также наблюдался прирост показателя, однако всего на 10,14%. Анализ динамики данного показателя выявил достоверное отличие между клинической группой и контрольной группой ($p = 0,005$). ЛПИ повышался после лечения в клинической группе на 11,11%, в то время, как в контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика ($p = 0,012$). Следовательно, помимо коррекции показателей периферической гемодинамики также изменяются и показатели гемодинамики в магистральных сосудах конечности. Таким образом, отмечается суммация центральных и периферических гемодинамических эффектов, то есть терапия исследуемым препаратом не только запускает механизмы ангиогенеза в ишемизированных тканях, позволяющих обеспечить компенсацию периферической артериальной недостаточности, но

и вызывает функциональную адаптацию сосудистой системы конечности.

Выводы

При анализе основного критерия эффективности «дистанция безболевого ходьбы» у пациентов клинической группы обнаружен статистически значимый рост более чем на 110%, что достоверно отличается от выявленной тенденции у пациентов контрольной группы ($P = 0,000$).

По вторичным критериям эффективности получены данные, свидетельствующие об успехе терапии в клинической группе: прирост ЛПИ — на 11,11%; прирост ТКНК — 11,38%; прирост ЛСК — 55,12% (везде $P = 0,000$).

Препарат безопасен для пациентов, имеет хорошую переносимость. У пациентов клинической группы установлено статистически значимое улучшение физического компонента здоровья ($P = 0,000$) и наблюдается тенденция к улучшению психологического компонента здоровья ($P = 0,241$).

По оценке локального статуса, основного и вторичных критериев эффективности, данным ангиографии, следует констатировать существенное улучшение клинической картины у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIa–III ст. по А.В. Покровскому — Фонтейну после применения препарата «Неоваскулген», что выражается в значительном успехе данного варианта лечения (94%), а совокупность косвенных и прямых данных свидетельствует в пользу того, что в основе данного клинического эффекта лежит индукция ангиогенеза и улучшение кровообращения в дистальных отделах конечностей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. 2010; М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.
2. Клиническая ангиология: Руководство для врачей. Под ред. А.В. Покровского. 2004; 1: 808.
3. 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: S1–70.
4. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В. и др. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний. Ангиология и сосудистая хирургия 2011; 17(2): 145–54.
5. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. и др. Безопасность и краткосрочная эффективность генотерапевтического препарата у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Кардиоло-

гия и сердечно-сосудистая хирургия 2011; 4: 61–66.

6. Gupta R., Tongers J., Losordo D.W. Human Studies of Angiogenic Gene Therapy. Circ. Res. 2009; 105: 724–36.

7. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. и др. Результаты 1/2а фазы клинических испытаний генотерапевтического препарата для терапевтического ангиогенеза. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Тезисы докладов 16-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 28 ноября–1 декабря. 2010; 11(6): 262.

8. Kalinin R.E., Schvalb P.G., Chervyakov Yu.V. et al. Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease, phase I–IIa and IIb–III study. The European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery 60th International Congress. Moscow, May 20–22, 2011. Inter. Cardiovasc. Thoracic Surg. 2011; Suppl 1., 12: S74.

Поступила 15.09.2011