

УДК 616.13–004.6–089.12+616–005.4+617.58

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННОГО ИНДУКТОРА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОВОДУ ИШЕМИИ ТКАНЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

П. И. Никульников

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE GENE INDUCTOR OF VASCULAR ENDOTHELIUM GROWTH FACTOR IN TREATMENT OF PATIENTS, SUFFERING ATHEROSCLEROTIC ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES TISSUES

P. I. Nikulnikov

**В** настоящее время исследователи отмечают стойкую тенденцию к увеличению частоты выявления облитерирующих заболеваний периферических артерий, в большей степени обусловленных атеросклерозом. Так, в США и Западной Европе их диагностируют почти у 30 млн. пациентов. В США ежегодно выполняют около 28 тыс. неотложных оперативных вмешательств по поводу сосудистых заболеваний НК. Результаты лечения не удовлетворяют клиницистов. Так, через 15 лет после установления диагноза ХИНК показатели выживаемости составляют чуть более 30%, при критической ишемии тканей НК (КИНК) — 8% [1, 2]. При невозможности выполнения реконструктивных операций на магистральных артериях, что констатируют в 27 — 35 % клинических ситуаций, и стабильном состоянии пациента проводят консервативную терапию. В наиболее тяжелых ситуациях, при прогрессировании ишемии тканей и возникновении гангрены НК единственным способом помощи является ампутация конечности.

В соответствии с рекомендациями Трансатлантического консенсуса (TASC II) относительно тактики лечения пациентов по поводу КИНК, с высокой достоверностью показано, что альтернативы реконструктивным операциям в настоя-

### Реферат

Представлены результаты обследования больных по поводу хронической ишемии (ХИ) тканей нижних конечностей (НК) IIб — III стадии (по Fontaine), у которых в комплексе медикаментозной терапии применяли препарат Неоваскулген. В сроки наблюдения до 12 мес дистанция, которую пациент проходил до появления боли (ДБХ), увеличилась на 92,2%, лодыжечно—плечевой индекс (ЛПИ) — на 30,9%. Осложнений при применении препарата не было. Благодаря проведенному лечению удалось сохранить НК, улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия тканей нижних конечностей; генная терапия; VEGF; Неоваскулген.

### Abstract

The results of examination of patients, suffering chronic ischemia of the lower extremities (LE) stages IIb — III (according to Fontaine), in whom preparation Neovasculgen was used in complex of medicinal therapy, were presented. In terms of follow-up before 12 months the distance, which the patients passed before the pain occurrence, have enhanced by 92.2%, and the ankle—brachial index — by 30.9%. Complications while application of the preparation were absent. Due to the treatment conducted there were LE saved and the patients' quality of life improved.

**Key words:** chronic ischemia of the lower extremities tissues; the gene therapy; VEGF; Neovasculgen.

щее время нет. Однако при заболевании в IIб стадии (по Fontaine) показано проведение медикаментозной терапии. Предлагают три группы препаратов — протаноиды двух классов и факторы роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor). Получены первые положительные результаты применения VEGF и их индукторов [3].

Единственный зарегистрированный в Украине сегодня индуктор выработки эндогенного эндотелиального фактора роста — препарат Неоваскулген. Его активным веществом является кольцевая ДНК, несущая

ген *vegfl65* человека, кодирующий синтез VEGF. Стимулируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неоваскулген оказывает длительный лечебный эффект, улучшает качество жизни пациентов [4]. Развитие микроциркуляторного русла в ишемизированных тканях НК способствует их насыщению кислородом, заживлению язв, увеличению ДБХ [5, 6].

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов по поводу облитерирующих заболеваний периферических артерий НК атеросклеротического генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в 2013 — 2014 гг. на базе отделения хирургии магистральных сосудов. В исследование включены 10 пациентов, у которых диагностирован облитерирующий атеросклероз НК в соответствии со следующими критериями:

- пациенты мужского либо женского пола в возрасте от 40 лет при наличии стабильных симптомов перемежающейся хромоты, обусловленной хроническими облитерирующими заболеваниями артерий НК атеросклеротического генеза;

- наличие симптомов перемежающейся хромоты (ХИНК IIb — III стадии) в течение более чем 3 мес без существенных изменений в течение последнего месяца;

- ДБХ от 30 до 250 м (тест при постоянной нагрузке на бегущей дорожке, движущейся со скоростью 1,5 км/ч, угол наклона 0°);

- ЛПИ давления в покое от 0,4 до 0,8 (измеренный с использованием доплеровского метода);

- отсутствие гемодинамически значимого стеноза более 60% просвета либо окклюзии магистральных артерий аорто—подвздошно—бедренного сегмента или (при их наличии) — удовлетворительной функционирующей проксимальный шунт (протез) при условии, что реваскуляризирующая операция выполнена не ранее чем за 3 мес до момента включения в исследование. При наличии гемодинамически значимого поражения артерий бедренно—подколенного сегмента — удовлетворительная проходимость глубокой артерии бедра;

- наличие гемодинамически значимого диффузного поражения передней и/или задней большеберцовой артерии;

- способность пациента понять суть исследования и подписание им информированного согласия на его проведение;

- готовность пациента выполнять требования протокола по обследованию и лечению.

В исследование не включали пациентов:

- в возрасте моложе 40 лет или при появлении симптомов заболевания сосудов в возрасте до 40 лет;

- при ХИНК неатеросклеротической природы (артериит, системные заболевания, болезнь Бюргера, врожденные аномалии и травмы сосудов и др.);

- при наличии КИНК: боль в покое, трофические изменения, требующие хирургического вмешательства;

- после выполнения операции на артериях НК или возникновении тромбоза глубоких вен НК в сроки менее 3 мес;

- после острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, аортокоронарного шунтирования или стентирования венечных артерий, инсульта или транзиторной ишемической атаки в сроки менее 6 мес;

- при несжимаемых большеберцовых артериях (ложно—положительный ЛПИ);

- при планировании обширной хирургической операции в ближайшие 6 мес; тяжелых сопутствующих заболеваниях с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года; декомпенсации функции деятельности сердечно—сосудистой системы, почек, печени, сахарного диабета в стадии декомпенсации; инфекционных заболеваниях, септическом состоянии, ВИЧ—инфекции; наличии онкологического заболевания в анамнезе или предположении о наличии злокачественного новообразования; наличии клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования; повышенной чувствительности к компонентам, входящим в состав препарата; беременности и лактации; наличии алкогольной или наркозависимости; неспособности пациента понять суть исследования; участия в других клинических исследованиях (в настоящее время или в сроки до 3 мес).

До применения препарата у пациентов, которым проведен скрининг, изучали демографические данные, оценивали результаты кли-

нического обследования (возраст, рост, масса тела, артериальное давление, пульс, температура тела и др.), проводили ЭКГ.

У всех больных проведены: рентгенография легких, исследование кала на скрытую кровь, анализ крови для выполнения простатоспецифического антигена (у мужчин), маммография (у женщин) для исключения скрытых онкологических заболеваний. Комплекс лабораторного обследования включал: биохимическое исследование крови (активность АСТ, АЛТ, содержание общего билирубина, холестерина, триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты, мочевины, альбумина, общего белка, калия, натрия, кальция, глюкозы), общий анализ крови (уровень гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов), исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, содержание фибриногена), анализ мочи (рН, уровень глюкозы, белка, кетоновых тел, уробилиногена, нитратов, лейкоцитов, микроскопия осадка при выявлении изменений показателей).

ДБХ определяли на беговой дорожке, движущейся со скоростью 1,5 км/ч, угол наклона 0°. Пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование с регистрацией линейной скорости кровотока в магистральных артериях НК с использованием ультразвукового сканера Phillips EnVisor, вычисляли ЛПИ. Препарат вводили дважды в дозе 1,2 мг с интервалом 14 сут. Процедуру проводили в условиях манипуляционной, в положении пациента лежа.

Предварительно маркировали зоны введения препарата в основные мышечные массивы голени в целях их равномерной инфильтрации. Раствор препарата готовили в соответствии с рекомендациями производителя: порошок растворяли во флаконе водой для инъекций до объема 1,2 мл, затем в отдельном шприце доводили водой для инъекций до объема 4 — 5 мл. Препарат вводили внутримышечно в марки-

рованные точки с соблюдением правил асептики.

После введения препарата пациент в течение 3 ч находился под наблюдением врача для исключения аллергических реакций. Повторно пациентов обследовали через 3, 6 и 12 мес после введения препарата. Во время контрольного осмотра регистрировали нежелательные реакции, выясняли у пациентов, на каком расстоянии возникают симптомы перемежающейся хромоты, измеряли ДБХ, ЛПИ.

Помимо исследуемого препарата, пациентам проводили терапию сопутствующих заболеваний, в том числе у 6 — применяли блокаторы ангиотензинпревращающего фермента, у 1 — бета-блокаторы для лечения артериальной гипертензии, при гиперхолестеринемии у 4 больных применяли аторвастатин (по 10 — 20 мг) или розувастатин (по 5 — 20 мг) в течение от 3 до 8 мес, у 2 — аспирин в дозе 100 мг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов составил в среднем  $(60,5 \pm 2,9)$  года, большинство (90%) — были мужчины. У 6 больных диагностировано диффузное окклюзионно-стенотическое атеросклеротическое поражение магистральных артерий подколенно-берцового сегмента, у 4 — многоуровневое поражение артерий бедренно-подколенно-берцового

сегмента. У всех пациентов установлена ишемия тканей IIb стадии (по Fontaine). Длительность заболевания в среднем  $(3,1 \pm 0,7)$  года.

Наиболее часто во время введения препарата пациенты жаловались на выраженные болевые ощущения в местах инъекции, которые исчезали самостоятельно в течение 5 — 10 мин после манипуляции. Местных или системных аллергических реакций на препарат не отмечали.

Достоверных изменений лабораторных показателей, возникновения онкологических заболеваний, фатальных сердечно-сосудистых событий, пролиферативных офтальмологических процессов у пациентов, которым вводили Неоваскулген, не было.

ДБХ до введения Неоваскулгена составляла в среднем  $(111,2 \pm 23,8)$  м, через 3 мес — она увеличилась до  $(154,3 \pm 29,7)$  м, через 9 мес — до  $(245,6 \pm 35,6)$  м, через 1 год — до  $(296,6 \pm 31,2)$  м. Таким образом, ДБХ увеличилась на 92,2%, все пациенты отмечали улучшение качества жизни.

Аналогично изменялся ЛПИ. До начала лечения он составлял  $0,42 \pm 0,12$ , через 3 мес —  $0,45 \pm 0,15$ , через 6 мес —  $0,52 \pm 0,11$ , через 12 мес —  $0,55 \pm 0,14$ , то есть за 1 год увеличился на 30,9%.

Полученные данные свидетельствуют о положительном клиническом и гемодинамическом эффекте

Неоваскулгена. Благодаря проведенному лечению удалось сохранить НК и улучшить качество жизни всех пациентов, участвовавших в исследовании. Полученные результаты в целом соответствуют ранее опубликованным данным, полученным на малых и больших выборках больных [4, 7 — 10].

Однако следует отметить, что эффект лечения отсрочен, по нашим наблюдениям, проявляется с 3-го месяца (первый контрольный осмотр) после введения препарата. Это необходимо учитывать при лечении пациентов по поводу КИНК, поскольку отсроченность терапевтического эффекта существенно ограничивает возможности монотерапии, однако в составе комплекса лечения его назначение целесообразно.

Таким образом, применение индуктора эндотелиального фактора роста в составе комплексной терапии пациентов по поводу ХИНК — современный, эффективный метод, обеспечивающий стойкое клиническое и гемодинамическое улучшение состояния пациентов. Однако для уточнения показаний и противопоказаний при различных анатомо-функциональных формах ХИНК необходимо обобщение большего числа клинических данных, проведение пострегистрационных клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зудин А. М. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей / А. М. Зудин, М. А. Засорина, М. А. Орлова // Хирургия. — 2014. — № 10. — С. 91 — 95.
2. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47, N 6. — P. 1239 — 1312.
3. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2007. — Vol. 33. — P. 1 — 70.
4. Эффективность применения гена vegf165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2a — 3 стадии / Р. В. Деев, И. Я. Бозо, Н. Д. Мжаванадзе [и др.] // Ангиология и сосуд. хирургия. — 2014. — Т. 20, № 2. — С. 38 — 48.
5. Реалии и перспективы применения генной терапии в сердечно-сосудистой хирургии / Н. Д. Мжаванадзе, И. Я. Бозо, Р. Е. Калинин, Р. В. Деев // КТТИ. — 2012. — Т. 7, № 2. — С. 58 — 62.
6. Калинин Р. Е. Перемежающаяся хромота: лечебная тактика практикующего врача / Р. Е. Калинин, Р. В. Деев, Н. Д. Мжаванадзе // Леч. врач. — 2013. — № 7. — С. 1 — 6.
7. Мішалов В. Г. Ефективність та безпечність застосування фактора росту ендотеліоцитів у пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок IIa — III стадії у складі комплексної терапії / В. Г. Мішалов, Н. Ю. Літвінова, В. А. Черняк // Серце і судини. — 2014. — № 2. — С. 26 — 31.
8. Кательницкий И. И. Количественная оценка состояния сосудистого русла у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне применения методики терапевтического ангиогенеза / И. И. Кательницкий, И. И. Кательницкий // КТТИ. — 2013. — Т. 8, № 4. — С. 74 — 76.
9. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, Е. Г. Нерсисян [и др.] // Ангиология и сосуд. хирургия. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 19 — 27.
10. Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, Е. Г. Нерсисян [и др.] // Хирургия. — 2014. — № 4. — С. 40 — 45.