

Ефективність та безпечність застосування фактора росту ендотеліоцитів у пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок IIа—III стадії у складі комплексної терапії



В. Г. Мішалов, Н. Ю. Літвінова, В. А. Черняк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — оцінити ефективність і безпечність препарату «Неоваскулген» у складі комплексної терапії хронічної ішемії нижніх кінцівок IIа—III стадії за А. В. Покровським — Фонтейном.

Матеріали і методи. Дослідження проводили з вересня 2013 до квітня 2014 р. У групі дослідження було 10 пацієнтів, які отримували лікування препаратом «Неоваскулген», у контрольну групу, в якій проводили традиційне лікування, ввійшли також 10 пацієнтів. Вивчали дистанцію безболісної ходьби, рівень болю у спокої за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), кісточно-плечовий індекс (КПІ), лінійну швидкість кровоплину (ЛШК), показники лазерної доплерофлуометрії (ЛДФ). Інтегральну оцінку ефективності здійснювали на підставі обчислення частки пацієнтів, у яких лікування могло бути розцінене як успішне: клінічне лікування — повне зникнення клінічних ознак ішемії; поліпшення — регрес клінічних ознак ішемії, зменшення больового синдрому під час тривалої ходьби і зникнення болю у стані спокою при горизонтальному положенні кінцівки.

Результати та обговорення. Під час лікування небажаних явищ, побічних реакцій та ускладнень зафіксовано не було. Самопочуття пацієнтів групи дослідження під час введення препарату і в подальшому залишалося задовільним, місцевих реакцій не зареєстровано. На тлі лікування спостерігали збільшення дистанції безболісної ходьби в обох групах, але в групі дослідження динаміка виявилася швидшою. Біль у спокої за ВАШ зменшився в обох групах. У групі дослідження КПІ порівняно з вихідним значенням ($0,46 \pm 0,84$) виріс на тлі застосування препарату і через півроку становив 0,53. ЛШК незначно підвищилася в обох групах, однак це підвищення не було достовірним, особливо в пацієнтів із боєм у спокої. Незважаючи на те, що традиційне лікування збільшило базові показники ЛДФ, воно майже не вплинуло на результати оклюзійної проби, у той час як у групі дослідження показники, що вивчалися, значно поліпшилися, а час до максимального приросту кровоплину зменшився вдвічі, що свідчить про покращення мікроциркуляції у стопі.

Висновки. Препарат «Неоваскулген» безпечний і клінічно ефективний у складі комплексної терапії хронічної ішемії нижніх кінцівок IIа—III стадії за А. В. Покровським — Фонтейном: у результаті його застосування збільшилася дистанція безболісної ходьби більш як на 100 %, зменшився біль у спокої на ($75,8 \pm 15,7$) %, підвищився КПІ на 12,1 %. Поліпшення стану пацієнтів відбувається переважно за рахунок показників мікроциркуляторного русла, про що свідчать значні зміни індексів ЛДФ, особливо часу до максимального приросту кровоплину (зменшення на 57 %). У групі дослідження частка пацієнтів, у яких лікування розцінено як успішне, становила 85,6 %, у контрольній групі — 41,1 %, відмінності статистично значущі.

Ключові слова: хронічна ішемія нижніх кінцівок, фактори росту ендотеліоцитів, терапія.

Останніми десятиліттями спостерігають значне зростання захворюваності на облітеративний

атеросклероз черевної частини аорти і периферичних артерій. Частота такої патології досягає 7,7 % у віці 41—50 років, 8,4 % — 51—60 років, 23 % — 61—70 років [3]. За 5 років у 5—10 % цих хворих розвивається хронічна критична ішемія нижніх кінцівок (ХКІНК) [2]. Більш ніж у 75 % пацієнтів із ХКІНК протягом першого року після встановлення діагнозу виконують ампутацію, реконструктивні або ангіопластичні операції [2]. Упродовж першого

Стаття надійшла до редакції 28 квітня 2014 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

© В. Г. Мішалов, Н. Ю. Літвінова, В. А. Черняк, 2014

року з моменту встановлення діагнозу 25 % таких хворих потребують високої ампутації кінцівки [4]. За даними В. Fagrell, кількість хворих, що страждають від ХКІНК, досягає 600–800 на 1 млн осіб [1]. У дослідженнях, проведених у Базельському та Фремінгемському університетах, отримано близькі показники кількості ампутацій серед усіх хворих із переміжною кульгавістю — 1,6 і 1,8 % відповідно. На всесвітньому конгресі Міжнародного товариства травматологів та ортопедів було відзначено, що причиною первинних ампутацій нижніх кінцівок у 10 % випадків стає судинна патологія. За перший рік після початку ХКІНК помирає 20 % пацієнтів із цією патологією [2]. Ці невтішні результати традиційної терапії створили умови для пошуку нових шляхів лікування таких хворих, насамперед застосування клітинної терапії та факторів росту клітин. Розвиток кровоносних судин у відповідь на ішемію тканини — це природний захист організму, спрямований на забезпечення перфузії тканини, необхідної для фізіологічної функції органа. За певних обставин, до яких належать, зокрема, похилий вік, цукровий діабет і гіперхолестеринемія, такий вроджений ангіогенез погіршений.

Основу препарату «Неоваскулген» становить кодінна ДНК, яка входить у плазмідний вектор, що не інтегрується з геномом клітини. При проникненні молекул плазмідного препарату всередину клітин свавців відбувається вироблення VEGF165, який після зв'язування зі специфічним рецептором індукуює міграцію та ендотеліальне диференціювання клітин-попередників, що призводить до зростання кількості кровоносних судин (васкуляризації) у ділянці введення. Існує два різних, але структурно близьких рецептора VEGF, розташованих на поверхні ендотеліальних клітин судин. Ці рецептори, відомі як рецептор VEGF типу 1 (Fit-1) і рецептор VEGF типу 2 (KDR/Flk-1), становлять собою рецепторні тирозинкінази, які після зв'язування з лігандом VEGF піддаються фосфорилуванню. Активація цих рецепторів веде до початку численних внутрішньоклітинних пострецепторних сигнальних каскадів, які запускають ангіогенез.

Проникнення плазмідного препарату всередину клітин — це спонтанний процес, причому реплікуватися в клітинах свавців плазмідна ДНК не може. Особливістю надскрученої кільцевої ДНК — чутливість до розриву однієї з 9116 фосфодіефірних хімічних зв'язків. Молекула ДНК з єдиним розірваним зв'язком втрачає надскрученість, переходячи в релаксаційну кільцеву форму (родинне з'єднання). За наявними науковими даними, релаксаційна кільцева ДНК не здатна ефективно проникати в клітини й чутливіша до розпаду у кровоплинні.

Мета роботи — оцінити ефективність і безпеку препарату «Неоваскулген» у складі комплексної терапії хронічної ішемії нижніх кінцівок Іа–ІІІ стадії за А. В. Покровським — Фонтейном.

Матеріали і методи

Дослідження проводили з вересня 2013 до квітня 2014 р. в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва. У групу дослідження ввійшли 10 пацієнтів, які відповідали таким критеріям:

- вік від 40 років;
 - стабільні симптоми переміжної кульгавості, викликані хронічним облітеративним захворюванням артерій нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, які наявні протягом не менше 3 місяців і не зазнають істотних змін протягом останнього місяця;
 - дистанція безболісної ходьби (ДБХ) до 250 м (тест при постійному навантаженні на біговій доріжці, що рухається зі швидкістю 1,5 км/год, кут нахилу 0°);
 - кістково-плечовий індекс (КПІ) тиску в спокої — від 0,4 до 0,8 (вимірний із використанням доплерівського методу);
 - відсутність гемодинамічно значущих стенозів (> 60 %) аорто-клубово-стегнового артеріального сегмента або (за їх наявності) проксимальний шунт (протез), який задовільно функціонує, за умови, що реваскуляризаційна операція виконана не раніше ніж за 3 місяці до моменту залучення в дослідження. За наявності гемодинамічно значущих уражень артерій стегново-підколінного сегмента — задовільна прохідність глибокої артерії стегна;
 - наявність гемодинамічно значущих уражень передньої та/або задньої тібіальних артерій дифузного характеру;
- Пацієнтів вважали невідповідними для дослідження за наявності хоча б одного з таких критеріїв:
- вік менше 40 років або виявлення захворювання судин до 40 років;
 - хронічна ішемія нижніх кінцівок неатеросклеротичної природи (артеріт, системні захворювання, хвороба Бюргера, природжені аномалії і травми судин тощо);
 - критична ішемія нижніх кінцівок: біль у спокої і трофічні зміни, що вимагають хірургічного втручання;
 - нещодавня (менше 3 місяців) операція на артеріях нижніх кінцівок або нещодавній (менше 3 місяців) тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок;
 - нещодавні (менше 6 місяців) випадки гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, аортокоронарного шунтування або стентування коронарних артерій, інсульту чи транзиторних ішемічних атак;
 - неможливість проведення тредміл-тесту;
 - нестислива тібіальна артерія (помилково-позитивний КПІ);
 - планована обширна хірургічна операція в найближчі 6 місяців;
 - тяжке супутнє захворювання з очікуваною тривалістю життя менше року;

- декомпенсація серцево-судинної системи, функції нирок, печінки, декомпенсований цукровий діабет;
- інфекційні захворювання, септичні стани, ВІЛ-інфекція;
- онкологічний анамнез або підозра на злоякісне новоутворення;
- клінічно значущі зміни лабораторних показників, що свідчать про недиагностовані захворювання й вимагають додаткового обстеження;
- підвищена чутливість до будь-яких компонентів, що входять до складу препарату;
- вагітність, лактація;
- алкогольна або наркозалежність;
- нерозуміння суті дослідження;
- декомпенсований цукровий діабет.

Оцінювали демографічні характеристики суб'єктів дослідження; дані фізикального обстеження — вітальні функції (систоличний та діастолічний артеріальний тиск (АТ) і частоту пульсу, температуру тіла); ЕКГ; здійснювали онкоскринінг — рентгенографію легень, перевірку калу на приховану кров, аналіз крові на ПСА (у чоловіків), мамографію (у жінок); проводили лабораторну діагностику — біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, загальний білірубін, холестерин, тригліцериди, креатинін, сечова кислота, сечовина, альбумін, загальний білок, калій, натрій, кальцій, глюкоза); загальний аналіз крові (гемоглобін, гематокрит, еритроцити, кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула, тромбоцити і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) через 1 годину); параметри коагуляції — активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час (міжнародне нормалізоване відношення) і фібриноген; аналіз сечі — рН, глюкоза, білок, кетонів тіла, білірубін, уробіліноген, нітрити, лейкоцити й мікроскопія осаду (лише в разі виявлення змін показників аналізу сечі); ДБХ; лінійну швидкість кровоплину; КПП; дані лазерної дуплексної флуометрії (ЛДФ).

Препарат вводили внутрішньом'язово двічі в дозі 1,2 мг з інтервалом 14 діб, за можливості в місце, максимально близьке до ішемізованої ділянки.

Перед застосуванням до флакона з препаратом додавали воду для ін'єкцій у кількості 1,2 мл (до 3 мл) до повного розчинення препарату (5–10 хв), не збовтуючи. Розбавлений згідно з інструкцією препарат після стандартної обробки шкіри, дотримуючись правил асептики, вводили малими частинами через кілька уколів так, щоб увесь масив м'язів ураженого сегмента був інфільтрований розчином.

Критерії ефективності препарату: зменшення болю у стані спокою (за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)), збільшення ДБХ (при дослідженні на рухомій доріжці) протягом 6 міс, лінійної швидкості кровоплину, КПП, дані ЛДФ.

Безпечність і переносність препарату оцінювали на підставі динамічного клінічного спостереження за суб'єктивними та об'єктивними даними стану пацієнтів (скарги, огляд, АТ, ЧСС, частота дихальних рухів, ЕКГ, лабораторні показники крові та сечі), реєстрації будь-яких небажаних явищ незалежно від їх зв'язку з досліджуванним препаратом, до і після введення досліджуваного препарату.

Скринінг тривав 7 днів. Спостереження за пацієнтами (візити I, II, III, IV) тривало (180 ± 2) доби. У контрольну групу ввійшли 10 пацієнтів із зів'язаними клініко-демографічними характеристиками, які отримували консервативне лікування за стандартами, прийнятими у клініці.

Достовірно значущих відмінностей між групами пацієнтів не було (табл. 1).

Методика виконання нашкірної ЛДФ

Обстеження здійснюють за горизонтального положення пацієнта після 10-хвилинної стабілізації гемодинаміки. Послідовно вимірюють базальний кровоплин протягом 5 хв на тильному боці I пальця стопи. Під час виконання оклюзійної проби

Т а б л и ц я 1

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів

| Характеристика | Група дослідження (n = 10) | Контрольна група (n = 10) | p |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| Чоловіки, % | 100 | 100 | > 0,05 |
| Середній вік, роки | 68,0 ± 7,3 | 65,0 ± 8,9 | > 0,05 |
| Тривалість захворювання, роки | 4,6 ± 3,4 | 5,9 ± 2,6 | > 0,05 |
| Переміжна кульгавість | 4 (40 %) | 4 (40 %) | > 0,05 |
| ДБХ, м | 184,2 ± 65,6 | 210,3 ± 72,1 | > 0,05 |
| Біль у стані спокою | 6 (60 %) | 6 (60 %) | > 0,05 |
| Біль у стані спокою за ВАШ, см | 7,6 ± 3,8 | 6,4 ± 4,6 | > 0,05 |
| КПП | 0,46 ± 0,84 | 0,52 ± 0,67 | > 0,05 |
| ЛШК, м/с | 10,4 ± 6,3 | 9,6 ± 8,4 | > 0,05 |

на пальці стопи манжету накладають у нижній третині гомілки. Після стабілізації кровоплину протягом 5 хв манжету накачують до тиску, який на 40 мм рт. ст. вищий за систолічний або регіонарний тиск, визначений багаторівневим манометром. Артеріальну оклюзію підтримують протягом 3 хв. Потім упродовж 3 хв вимірюють постішемичний плин крові. У подальшому базовий кровоплин у хворих з ХКІНК відновлюється протягом 5–20 хв (у середньому 13 хв). Під час проведення постішемичної проби фіксують максимальний постішемичний кровоплин (МПК) і час до його досягнення ($t_{\text{МПК}}$), а також розраховують відносний показник постішемичного приросту кровоплину (ППК). Ортостатична проба полягала в аналізі змін базального кровоплину на пальцях і стопі при переході пацієнта з горизонтального положення у вертикальне з подальшим розрахунком веноартеріолярної відповіді (ВАВ) за формулою (G. Belcaro, 1989):

$$\text{ВAB} = \frac{\text{БК}_{\text{Верг}} - \text{БК}_{\text{Гор}}}{\text{БК}_{\text{Гор}}} \cdot 100\%,$$

де $\text{БК}_{\text{Верг}}$ — базальний кровоплин у вертикальному положенні пацієнта; $\text{БК}_{\text{Гор}}$ — базальний кровоплин у горизонтальному положенні пацієнта.

ВAB — вазомоторна реакція, яка виникає при переході з горизонтального положення у вертикальне й запобігає появі венозної гіпертензії та збільшенню капілярної проникності за рахунок обмеження кількості капілярів, що працюють.

Незважаючи на перетиснення манжетою магістральних артерій та колатералей, під час проби зберігається рух у мікроциркуляторному руслі й реєструється при ЛДФ як «біологічний нуль». Відсутність веноартеріолярної відповіді під час проведення ортостатичної проби слугує одним із найдостовірніших показників незворотної ішемії тканин.

У хворих двох груп не було суттєвих розбіжностей щодо показників ЛДФ, БК був ($72,1 \pm 53,3$) і ($86,0 \pm 45,8$) перф. од., ППК у середньому — 42,7 і 50,3 %, МПК — $96,6 \pm 41,2$ і $104,0 \pm 38,9$, $t_{\text{МПК}}$ — ($192,0 \pm 36$) і ($204,0 \pm 47,2$) с відповідно.

Хворі з ВAB нижче 40 % у дослідженні участі не брали.

Інтегральну оцінку ефективності лікування проводили на підставі обчислення частки пацієнтів, у яких лікування могло бути розцінено як успішне. Успішне клінічне лікування передбачало повне зникнення клінічних ознак ішемії; поліпшення — регрес клінічних ознак ішемії, зменшення больового синдрому під час тривалої ходьби і зникнення болю у стані спокою при горизонтальному положенні кінцівок.

Критерії неуспішного лікування: відсутність ефекту — збереження вираженого больового синдрому як у стані спокою, так і при невеликому навантаженні на кінцівку, поява ознак формуван-

ня виразково-некротичних змін у тканинах стопи й гомілки.

Розподіл сукупностей абсолютних значень кожної з досліджуваних ознак (ДБХ, КПП, дані ЛДФ, ЛШК) відрізнявся від нормального розподілу, тому для перевірки гіпотез використовували непараметричні тести: для оцінки статистичної достовірності змін абсолютного значення показників ДБХ, КПП і ЛШК у кожній групі використано метод порівняння парних випадків Вілкоксона і тест Сайн; для оцінки відмінностей центральних тенденцій між групами, для оцінки значущості відмінностей абсолютних значень основних і непрямих ознак ішемії (ДБХ, КПП, ДЛС, ЛШК) між групами в кожен з аналізованих візитів, для оцінки достовірності відмінностей у прирості абсолютного значення основних і непрямих ознак ішемії між групами використано метод порівняння непарних випадків Манна—Уїтні; для оцінки відмінностей непараметричних даних використано точний критерій Фішера.

Результати та обговорення

Усі хворі групи дослідження добре переносили внутрішньом'язові ін'єкції препарату. Небажаних явищ, побічних реакцій та ускладнень не зафіксовано. Самопочуття пацієнтів групи дослідження під час уведення препарату і в подальшому залишалося задовільним, місцевих реакцій не зареєстровано. Уведення препарату відбувається безболісно, добре переноситься й не вимагає знеболення.

Достовірних змін аналізованих загальноклінічних біохімічних показників (зокрема рівня глюкози) і показників коагулограми у динаміці лікування не виявлено.

На тлі лікування спостерігали збільшення ДБХ у пацієнтів обох груп, але в групі дослідження динаміка виявилася швидшою, динаміки не відзначено лише в одного пацієнта, а у контрольній групі — у двох пацієнтів. У хворих групи дослідження ДБХ через 3 міс спостереження становила ($274,35 \pm 98,54$) м, а через 6 міс — ($356,26 \pm 187,98$) м.

Біль у стані спокою за ВАШ зменшився в пацієнтів обох груп — у групі дослідження на ($75,8 \pm 15,7$) %, у контрольній групі — на ($47,2 \pm 17,5$) % ($p \leq 0,05$).

У клінічній групі КПП порівняно з вихідним значенням ($0,46 \pm 0,84$) виріс на тлі застосування препарату і через півроку становив 0,53 ($p \leq 0,05$), водночас у контрольній групі КПП за півроку зменшився. Однак ці зміни не були статистично значущими. Різниця між приростом середнього значення КПП у групах становила +0,069, різниця між приростами була достовірною.

ЛШК незначно підвищилася в пацієнтів обох груп, однак це підвищення не було достовірним, особливо у хворих із болем у стані спокою.

Т а б л и ц я 2

Динаміка показників ЛДФ у пацієнтів обох груп

| Показник | Група дослідження | | | Контрольна група | | | P |
|----------------------|-------------------|-----------------|------------|------------------|-----------------|------------|--------|
| | До лікування | Після лікування | Приріст, % | До лікування | Після лікування | Приріст, % | |
| БК, перф. од. | 72,1 ± 53,3 | 114,4 ± 75,8 | 35,7 | 86,0 ± 45,8 | 92,8 ± 56,1 | 15,1 | ≤ 0,05 |
| ППК, % | 42,7 | 68,7 | 37,8 | 50,3 | 52,1 | – | – |
| МПК, перф. од. | 96,6 ± 41,2 | 128,9 ± 36,3 | 25,4 | 104,0 ± 38,9 | 102,0 ± 54,3 | – | – |
| t _{МПК} , с | 192,0 ± 36,0 | 77,2 ± 17,3 | –57 | 204,0 ± 47,2 | 206,0 ± 56,2 | – | – |

У пацієнтів групи дослідження спостерігали значну динаміку показників ЛДФ.

Хоча традиційне лікування й зумовило збільшення базових показників ЛДФ, воно майже не вплинуло на результати оклюзійної проби, у той час як у групі дослідження показники значно поліпшилися, а час до максимального приросту кровоплину зменшився вдвічі, що свідчить про покращення мікроциркуляції у стопі (табл. 2).

Під час порівняння результатів лікування у групі дослідження і в контрольній групі (зміна стану пацієнтів і тяжкості захворювання на момент закінчення терміну спостереження) здійснили інтегральну оцінку лікування на підставі аналізу сукупності первинних і вторинних критеріїв ефективності терапії. У групі дослідження частка пацієнтів, у яких лікування розцінено як успішне, становила 85,6%, у контрольній групі — 41,1%; відмінності статистично значущі.

Висновки

Препарат «Неоваскулген» безпечний і клінічно ефективний у складі комплексної терапії хронічної ішемії нижніх кінцівок Іа–ІІІ стадії за А. В. Покровським — Фонтейном при клінічному перебігу: унаслідок його застосування збільшилася дистанція безболісної ходьби більш ніж на 100%, зменшився біль у спокої на (75,8 ± 15,7)%, підвищився кісточно-плечовий індекс на 12,1%.

Поліпшення стану пацієнтів відбувається переважно за рахунок показників мікроциркуляторного русла, про що свідчать значні зміни індексів лазерної доплерофлуометрії, особливо часу до максимального приросту кровоплину (зменшення на 57%).

У групі дослідження частка пацієнтів, у яких лікування розцінено як успішне, становила 85,6%, у контрольній групі — 41,1%; відмінності статистично значущі.

Література

1. Fagrell B. Critical limb ischaemia: comments on a consensus document // J. Int. Med. — 1992. — Vol. 231, Iss. 3. — P. 195–198.
2. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J. Vasc. Surg. — 2007. — Vol. 45, suppl. — P. S5–S67.
3. Selvin E. I., Erlinger T. P. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000 // Circulation. — 2004. — Vol. 110 (6), N 10. — P. 738–743.
4. Tunis S. R., Bass E. B., Steinberg E. P. The use of angioplasty, bypass surgery, and amputation in the management of peripheral vascular disease // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325 (8). — P. 556–562.

Эффективность и безопасность применения фактора роста эндотелиоцитов у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей Іа—ІІІ стадии в составе комплексной терапии

В. Г. Мишалов, Н. Ю. Литвинова, В. А. Черняк

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — оценить эффективность и безопасность препарата «Неоваскулген» в составе комплексной терапии хронической ишемии нижних конечностей Іа–ІІІ стадии по А. В. Покровскому — Фонтейну.

Материалы и методы. Исследование проводили с сентября 2013 по апрель 2014 г. В группу изучения включены 10 пациентов, получавших лечение препаратом «Неоваскулген», в контрольную группу, в которой проводили традиционное лечение, вошли также 10 пациентов. Изучали дистанцию безболевого ходьбы, боли в покое по визуально-аналоговой шкале

(ВАШ), косточково-плечевой индекс (КПИ), линейную скорость кровотока (ЛСК), показатели лазерной доплерофлуометрии (ЛДФ). Интегральную оценку эффективности проводили на основании вычисления доли пациентов, у которых лечение могло быть расценено как успешное: клиническое излечение — полное исчезновение клинических признаков ишемии; улучшение — регресс клинических признаков ишемии, уменьшение болевого синдрома при длительной ходьбе и исчезновение в состоянии покоя при горизонтальном положении конечности.

Результаты и обсуждение. Нежелательных явлений, побочных реакций и осложнений не зафиксировано. Самочувствие пациентов группы исследования при введении препарата и в дальнейшем оставалось удовлетворительным, местных реакций не зарегистрировано. На фоне лечения наблюдали увеличение дистанции безболевого ходьбы в обеих группах, но в группе наблюдения динамика оказалась более быстрой. Боли в состоянии покоя по ВАШ уменьшились в обеих группах. В группе исследования КПИ по сравнению с исходной величиной ($0,46 \pm 0,84$) вырос на фоне применения препарата и через полгода составил 0,53. Показатели ЛСК незначительно повысились в обеих группах, однако это повышение не было достоверным, особенно у пациентов с болями покоя. Несмотря на то, что традиционное лечение увеличило базовые показатели ЛДФ, оно почти не повлияло на результаты окклюзионной пробы, в то время как в группе исследования показатели значительно улучшились, а время до максимального прироста кровотока уменьшилось вдвое, что свидетельствует об улучшении микроциркуляции на стопе.

Выводы. Препарат «Неоваскулген» является безопасным и клинически эффективным в составе комплексной терапии хронической ишемии нижних конечностей IIa—III стадии по А. В. Покровскому — Фонтейну: при его применении увеличилась дистанция безболевого ходьбы более чем на 100 %, уменьшились боли в состоянии покоя на ($75,8 \pm 15,7$) %, увеличился КПИ на 12,1 %. Улучшение состояния пациентов происходит преимущественно за счет показателей микроциркуляторного русла, о чем свидетельствуют значительные изменения индексов ЛДФ, особенно времени до максимального прироста кровотока (уменьшение на 57 %). В группе исследования доля пациентов, у которых лечение было расценено как успешное, составила 85,6 %, в контрольной группе — 41,1 %; различия статистически достоверны.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, факторы роста эндотелиоцитов, терапия.

Efficacy and safety of endothelial growth factor in patients with IIa—III stage of chronic lower limb ischemia in the complex therapy

V. G. Mishalov, N. Yu. Litvinova, V. A. Chernyak

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The aim — to evaluate the efficacy and safety of *Neovasculgen* in the complex therapy of the clinical course of IIa—III stage of chronic lower limb ischemia (CLLI) by Fontaine.

Materials and methods. The study was conducted from September 2013 to April 2014. The study group included 10 patients treated by *Neovasculgen* and the control group included 10 patients who underwent traditional therapy. Painless walking distance (PWD), pain at rest by visual-analog scale (VAS), ankle-brachial index (ABI), linear flow velocity (LFV), laser dopler-fluometry indicators (LDF) were studied. Integral assessment of efficacy was assessed on the basis of calculating the proportion of patients whose treatment could be regarded as successful: clinical cure — complete disappearance of clinical signs of ischemia; improvement — regression of clinical signs of ischemia, a decrease of pain during prolonged walking and its disappearance at rest.

Results and discussion. Adverse events, adverse reactions and complications were not recorded. During and after taking the drug, the patients of the study group felt satisfactory; local reactions were not registered. PWD during treatment was improved in both groups, but in the study group, the dynamics was more rapid. Pain at rest by VAS decreased in both groups. In the clinical group, ABI index rose compared to the baseline (0.46 ± 0.84) while taking the drug and in six months it was 0.53. Indicators of LFV increased slightly in both groups, however, their increase was not statistically significant, especially in patients with pain at rest. Although traditional treatment led to the increase of baseline LDF, it had almost no impact on the results of occlusion test, whereas in the study group, these indicators improved significantly, and the time to maximal blood flow decreased two-fold, which indicated an improvement of microcirculation in the foot.

Conclusions. *Neovasculgen* is safe and clinically effective in the complex treatment of the clinical course of chronic ischemia of the lower extremities of IIa—III stage by A. V. Pokrovsky — Fontaine. Its administration led to an increase of pain-free walking distance by more than 100 %, reduction of pain at rest by (75.8 ± 15.7 %), ABI increase by 12.1 %. Improvement of the patients reflected mainly microcirculatory channel indicators, as evidenced by a significant change in the index of LDF, especially the time of maximum blood flow increase (decreased by 57 %). In the study group, the proportion of patients whose treatment was regarded as successful was 85.6 %, in the control group — 41.1 %; the difference is statistically significant.

Key words: chronic lower limb ischemia, endothelial growth factors, therapy. □