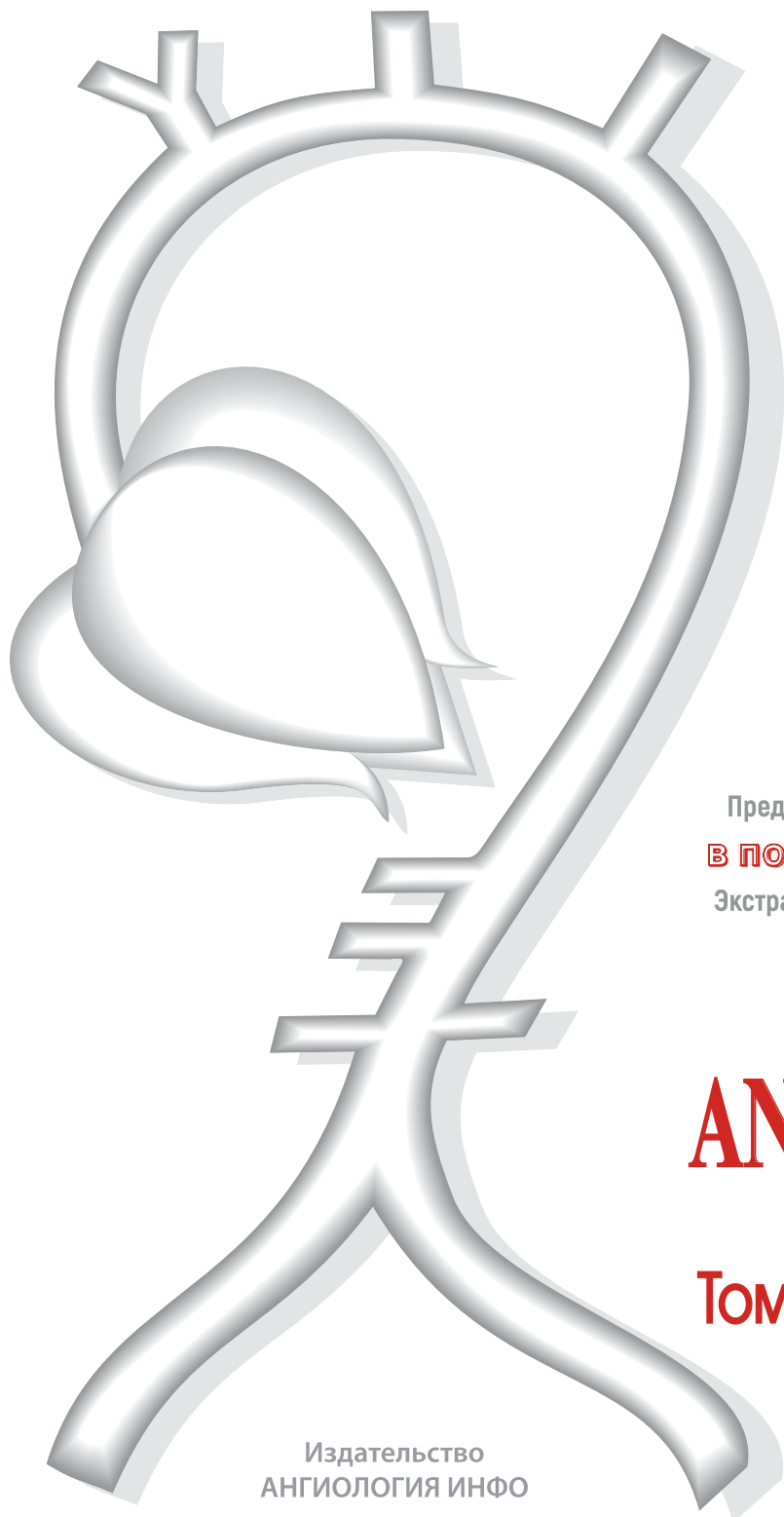


АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



В этом номере

АНГИОЛОГУ

Использование системной
классификации WIFI

Роль ангиохирурга в организации
диализной помощи

ЛУЧЕВОМУ ДИАГНОСТУ

Ультразвуковая облитерация вен

ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ РАДИОЛОГУ

Лечение больных с острым нарушением
мезентериального кровообращения

ФЛЕБОЛОГУ

Использование цианакрилатной
композиции для облитерации вен

ХИРУРГУ

Лечение пациентов
с расслоением нисходящей аорты

КАРДИОХИРУРГУ

Предикторы ранней окклюзии коронарных шунтов

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Экстраанатомическое шунтирование грудной аорты

ANGIOLOGY
AND VASCULAR
SURGERY
Том 25
1'2019

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ БЮРГЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ VEGF-165

ГАВРИЛЕНКО А.В.^{1,2}, ОЛЕЙНИК Е.М.^{2,3}

¹ Отделение хирургии сосудов, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского,

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,

³ Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва, Россия

Болезнь Бюргера, или облитерирующий тромбангиит, представляет собой тяжелое инвалидизирующее системное заболевание сосудов. Одним из современных и кардинально новых по принципам действия, а также перспективным для дальнейшего изучения и применения в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей, вызванной облитерирующим тромбангиитом, является использование генно-инженерных конструкций на основе факторов роста эндотелия сосудов VEGF-165 (препарат «Неоваскулген»).

Препарат «Неоваскулген» — это генно-инженерная конструкция, которая представляет собой кольцевую ДНК, несущую человеческий ген VEGF-165, кодирующий синтез фактора роста эндотелия сосудов. Введение данного лекарственного средства в ишемизированные ткани нижних конечностей пациента обеспечивает длительный синтез сосудистого эндотелиального фактора роста 165, приводящего к развитию дополнительной коллатеральной сосудистой сети и, следовательно, к увеличению перфузии тканей кислородом и снижению степени ишемии.

Представлен клинический случай успешного лечения больного, страдающего длительное время облитерирующим тромбангиитом (болезнью Бюргера), с применением генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора роста (препарат «Неоваскулген») в составе комплексной консервативной терапии.

Ключевые слова: *болезнь Бюргера, облитерирующий тромбангиит, плазмидная ДНК, ген vegf-165, стимуляция ангиогенеза, хроническая ишемия нижних конечностей.*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Бюргера, или облитерирующий тромбангиит — это достаточно редкая системная патология, при которой чаще всего поражаются артерии и вены конечностей, реже — сосуды головного мозга, почек, кишечника. Заболевание протекает как хроническое воспаление сосудистой стенки, сопровождающееся пролиферативным процессом тканей, при котором происходит разрастание интимы и постепенное сужение просвета сосуда вплоть до его полного закрытия [1–3]. Впервые заболевание описал С. Fridlander в 1876 г., а в 1879 г. была обнаружена воспалительная пролиферация интимы с тромбозом просвета сосудов артерий нижних конечностей, ампутированных у больного после развившейся спонтанной гангрены [4]. В 1911 г. L. Virger указал, что при таком поражении артерий отмечается одновременно возник-

кающий мигрирующий тромбофлебит. Вследствие вовлечения в патологический процесс всех сосудов, данная патология была названа облитерирующим тромбангиитом [5].

Болезнь Бюргера встречается в 5 случаях на 100 тыс. населения в популяции, а по отношению ко всем заболеваниям периферических артерий проявляется в 0,5–5% случаев [2]. Возникновение и прогрессирование болезни Бюргера в значительной степени зависит от курения. Чаще всего страдают мужчины, а манифестирует заболевание в возрасте от 20 до 40 лет [6–8]. При микроскопическом исследовании пораженных артерий определяется воспаление всех слоев сосудистой стенки, которое чаще всего сопровождается последующим тромбозом [8, 9].

На сегодняшний день перспективным, принципиально новым и современным методом лечения

болезни Бюргера становится применение генно-инженерных конструкций, в основе которых лежит фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-165, препарат «Неоваскулген») [10]. Внутримышечное введение данного лекарственного средства в ишемизированные ткани нижних конечностей пациента с облитерирующим тромбангиитом обеспечивает длительный синтез факторов роста эндотелия сосудов, приводящих к развитию дополнительной сосудистой сети и, следовательно, к увеличению перфузии ткани кислородом, снижению степени ишемии, а также сохранению конечности. Данная методика может быть использована как в качестве комплексного самостоятельного метода лечения, так и в сочетании с реконструктивными прямыми и косвенными методами реваскуляризации нижних конечностей [11].

На данный момент в России и за рубежом насчитываются единичные случаи проведенных как экспериментальных, так и клинических исследований по применению генно-инженерных конструкций на основе VEGF-165 для лечения пациентов с болезнью Бюргера [10–12].

Клиническое наблюдение

Больной Н., 58 лет, длительное время наблюдается в отделении хирургии сосудов Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского с диагнозом: «Болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангиит), окклюзия всех тиббиальных артерий обеих нижних конечностей. Поясничная симпатэктомия в 2007 г., ампутация 1–3 пальцев правой нижней конечности в 2009 г. и ампутация 1–2 пальцев левой нижней конечности в 2010 г. Хроническая ишемия нижних конечностей IV ст. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., III ст., риск 4».

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли в икроножных мышцах обеих нижних конечностей при прохождении дистанции до 200 метров, похолодание и онемение обеих стоп и голеней.

Анамнез: считает себя больным с 1995 г., когда впервые появились жалобы на боли в икроножных мышцах и стопах при ходьбе на расстояние до 700 метров. В зимнее время боли усиливались, появлялась бледность кожных покровов. В дальнейшем дистанция безболевого ходьбы сокращалась. Обращался за помощью к сосудистому хирургу. Был поставлен диагноз болезни Бюргера. Неоднократно проходил курсы гормональной пульс-терапии препаратами метилпреднизолона с последующим применением циклофосфана с положительным, но непродолжительным эффектом. Также пациент неоднократно госпитализировался в стационар по месту жительства, где проводилась консервативная терапия реологическими, ангиотропными препаратами для улучшения микроциркуляции, антиагрегантными препаратами с незначительным кратковременным положительным эффектом. В дальнейшем дистанция безболевого ходьбы резко сократилась, появились боли в покое. В 2007 г. была выполнена поясничная симпатэктомия, после которой на 2 года исчезли боли в покое. Однако в 2009 г. боли появились вновь, развилась сухая гангрена пальцев обеих стоп и в том же году была выполнена ампутация 1–3 пальцев левой стопы, а в 2010 г. осуществлена ампутация 1–2 пальцев правой стопы.

В 2012 г. обратился в отделение хирургии сосудов Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, где после полного обследования было начато комплексное лечение с помощью генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора роста

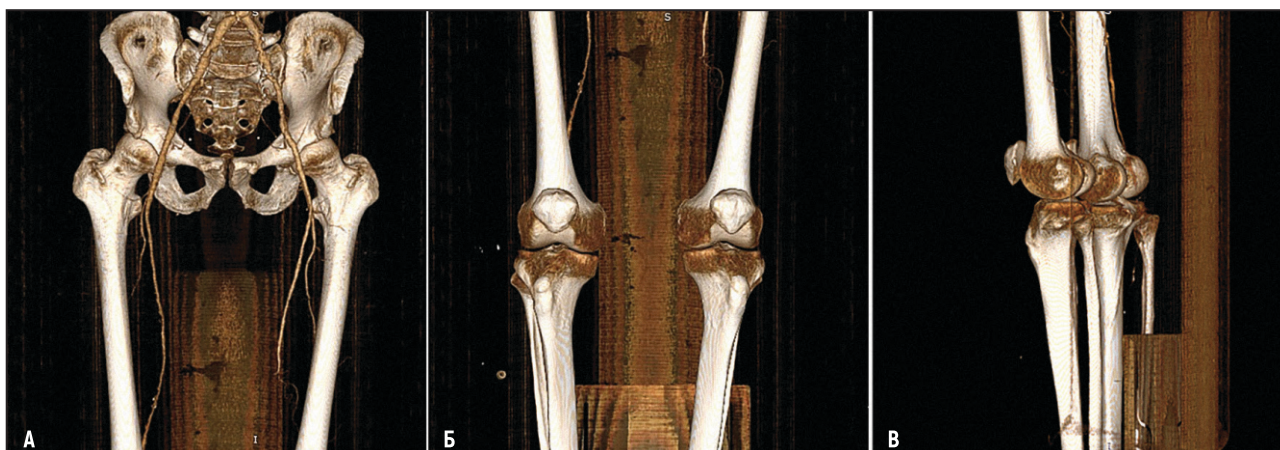


Рис. Компьютерная томограмма артерий нижних конечностей больного. а – сохраненное проксимальное артериальное русло; б – отсутствие дистального русла; в – отсутствие дистального русла (боковая проекция)

VEGF-165 (препарат «Неоваскулген») совместно с курсом консервативной терапии препаратами пентоксифиллина, актовегина, ацетилсалициловой кислоты.

При осмотре на момент первичного обращения отмечалось следующее: нижние конечности бледные, стопы и голень прохладные на ощупь, трофические изменения отсутствуют, культы фаланг пальцев без особенностей. Пульсация магистральных артерий нижних конечностей: справа определяется на бедренной артерии, дистальнее отсутствует; слева определяется на бедренной и подколенной артериях, дистальнее отсутствует.

По данным дуплексного сканирования: систолическая скорость кровотока (V_s) в артериях правой нижней конечности составила 120 см/с в общей бедренной артерии, кровоток магистральный, стеноз 30%, 60 см/с в глубокой артерии бедра, кровоток магистральный, стеноз 30%. В поверхностной бедренной артерии отмечен стеноз до 90% в средней трети. Подколенная артерия – окклюзия, берцово-перонеальный ствол – окклюзия, коллатеральный кровоток. Передняя тибиальная артерия окклюзирована; задняя тибиальная артерия – окклюзия, кровоток коллатеральный. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) – 0,32. V_s в артериях левой нижней конечности имеет следующие показатели: 110 см/с в общей бедренной артерии, кровоток магистральный, стеноз 35%, 50 см/с в глубокой артерии бедра, кровоток магистральный, стеноз 30%. Поверхностная бедренная артерия – окклюзия в средней и нижней трети, кровоток коллатеральный. Подколенная артерия – окклюзия, берцово-перонеальный ствол – окклюзия, коллатеральный кровоток. Передняя тибиальная артерия окклюзирована, задняя тибиальная артерия – окклюзия, кровоток коллатеральный. ЛПИ – 0,28.

Данные дуплексного сканирования были подтверждены проведенной мультиспиральной компьютерной томографией артерий нижних конечностей с внутривенным контрастированием (рис.).

Во время первого обращения за консультацией пациенту был проведен тредмил-тест: дистанция безболевого ходьбы составила 30 метров, максимально проходима дистанция – 50 метров; время восстановления исходных параметров кровотока после ходьбы – 18 минут.

Отсутствие адекватного дистального русла, наличие окклюзии левой поверхностной бедренной артерии и подколенной артерии, окклюзии правой подколенной артерии и окклюзии всех тибиальных артерий на всем протяжении не позволило выполнить реваскуляризирующую операцию. В связи с этим, с целью сохранения конечностей, было

принято решение провести комплексное лечение и применить генно-инженерные комплексы на основе сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 (препарат «Неоваскулген»).

Первое введение генно-инженерных комплексов в икроножные мышцы левой нижней конечности было проведено в апреле 2012 г. по классической методике. Повторное введение было осуществлено спустя 14 суток. Отрицательных явлений и побочных реакций отмечено не было.

Введение генно-инженерных комплексов в икроножные мышцы правой нижней конечности было выполнено в мае 2012 г. по аналогичной схеме. Отрицательных явлений также отмечено не было.

При контрольном тредмил-тесте через 3 месяца наблюдения дистанция безболевого ходьбы составила 150 метров, максимально проходима дистанция – 250 метров; время восстановления исходных параметров кровотока – 10 минут.

При осмотре через 6 месяцев наблюдения зафиксированы следующие показатели: дистанция безболевого ходьбы составила 300 метров, максимально проходима дистанция – 450 метров, время восстановления – 6 минут. По данным дуплексного сканирования: ЛПИ справа составил 0,42, слева – 0,40.

В 2014, 2015, 2017 гг. было проведено аналогичное лечение с помощью препарата «Неоваскулген».

Пациент ежегодно наблюдался в отделении сосудистой хирургии с 2012 по 2018 гг. Последний осмотр был проведен в апреле 2018 г., при котором было отмечено сохранение достигнутых результатов лечения.

При контрольном тредмил-тесте в апреле 2018 г.: дистанция безболевого ходьбы – 250 метров, максимально проходима дистанция – 400 метров, время восстановления – 7 минут. Данные ЛПИ, согласно дуплексному сканированию, несколько снизились до 0,39 справа и 0,37 слева. Однако пациент удовлетворен своим качеством жизни, которое сохраняется на одном уровне в течение последних пяти лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данном примере мы видим, что применение генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 в составе комплексной консервативной терапии демонстрирует хорошие результаты. И, соответственно, доказывает свою эффективность за счет развития коллатеральной сети кровоснабжения нижних конечностей, что позволяет снизить периферическую ишемизацию.

ферическое сосудистое сопротивление и увеличить функциональный резерв артериальной перфузии нижних конечностей.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Shionoya S.** Diagnostic criteria of Buerger's disease. International Journal of Cardiology. 1998; 66(Suppl 1): 243–245.
2. **Olin J.W., Shih A.** Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Current opinion in rheumatology. 2006; 18(1): 18–24.
3. **Palma S., Ian B.B., Vivian C.** Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans). Current Surgical. therapy. 2017; 12: 1067–1070.
4. **Lie J.T.** The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Acta Pathologica Japonica. 1989; 39(3): 153–158.
5. **Mills J.L.** Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. Seminars in Vascular Surgery. 2003; 16(3): 179–189.
6. **Kurata A., Franke F.E., Machinami R., Schulz A.** Virchow's Archive Thromboangiitis obliterans: classic and new morphological features. Virchow's Archiv: an International Journal of Pathology. 2000; 436(1): 59–67.
7. **Hoffman G.S., Weyand C.M.** Inflammatory Diseases of Blood Vessels. New York, NY: Marcel Dekker, 2002; 399–412.
8. **Xiao-lei Sun, Betty Yuen-Kwan Law, Ivo Ricardo de Seabra Rodrigues Dias, et al.** Pathogenesis of thromboangiitis obliterans: Gene polymorphism and immunoregulation of human vascular endothelial cells. Atherosclerosis. 2017; 265: 258–265.
9. **Weyand C.M., Goronzy J.J.** Medium – and large-vessel vasculitis. New England Journal of Medicine. 2003; 349(2): 160–169.
10. **Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. и др.** Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb-III фаза клинических испытаний). Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; VI(3): 76–83.
11. **Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др.** Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 18(3): 19.
12. **Geoffrey O. Ouma, Barak Zafir, Emile R. Mohler, Moshe Y. Flugelman.** Therapeutic Angiogenesis in Critical Limb Ischemia. 2013; 64(6): 466–80.

COMPREHENSIVE TREATMENT OF A PATIENT WITH BUERGER'S DISEASE USING GENETICALLY ENGINEERED COMPLEXES VEGF-165

Gavrilenko A.V.^{1,2}, Oleinik E.M.^{2,3}

¹ *Department of Vascular Surgery, Russian Research Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky*

² *First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov under the RF Ministry of Public Health*

³ *Scientific Clinical Centre of the Open Joint-Stock Company "Russian Railways", Moscow, Russia*

Buerger's disease, also known as thromboangiitis obliterans, is a severe invalidating systemic vascular disease. To one of the modern methods, which is distinguished by its radically new principles of action, as well as holding much promise for further study and application in treatment of patients with lower limb chronic ischaemia induced by thromboangiitis obliterans belongs the use of genetically engineered complexes based on vascular endothelial growth factor VEGF-165 ("Neovasculgen").

"Neovasculgen" is a genetically engineered complex being a circular DNA (native plasmid on the CELO vector and Ad5), carrying the human VEGF-165 gene, encoding VEGF synthesis. Injection of this drug to the ischaemised tissues of lower extremities ensures long-term synthesis of vascular endothelial growth factor 165 leading to the development of an additional collateral vascular network and consequently to increased perfusion of tissues with oxygen and decreased degree of ischaemia.

Presented herein is a clinical case report of a successful therapeutic outcome achieved in a patient suffering for a long time from thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and treated with genetically engineered complexes based on vascular endothelial growth factor ("Neovasculgen") used as a component of comprehensive conservative therapy.

Key words: *Buerger's disease, thromboangiitis obliterans, plasmid DNA, VEGF-165 gene, stimulation of angiogenesis, lower limb chronic ischaemia.*

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



 **НЕОВАСКУЛГЕН**[®]
новые сосуды для новых возможностей

- Увеличивает дистанцию безболевого ходьбы до 700%¹
- Сохранение терапевтического эффекта в течение 5 лет²
- Возможность применения в амбулаторных условиях³

1. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др. Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова 2014;4:40-45.

2. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Пятилетние результаты лечения больных ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. Ангиология и сосудистая хирургия 2016;4:38-44

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Неоваскулген

* рекомендованная розничная цена в аптеке 1 упаковки препарата Неоваскулген – 55000 рублей