

АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



Издательство
АНГИОЛОГИЯ ИНФО

В этом номере

АНГИОЛОГУ

Течение бессимптомного атеросклероза сонных артерий в зависимости от уровня холестерина

Лечение стволовыми клетками при КИНК

Генная индукция ангиогенеза

ЛУЧЕВОМУ ДИАГНОСТУ

Контрастное усиление при ультразвуковом исследовании

ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ РАДИОЛОГУ

Эндоваскулярное лечение обструктивных поражений вен подвздошно-бедренного сегмента

ФЛЕБОЛОГУ

Трехлетние результаты флебэктомий и термоабляций при варикозной болезни

Детралекс в лечении пациенток с варикозной болезнью вен таза

ХИРУРГУ

Тактика лечения стеноза внутренней сонной артерии в сочетании с интракраниальной сосудистой мальформацией

Трансрадиальный доступ при каротидном стентировании

КАРДИОХИРУРГУ

Лечение многоуровневого поражения брахиоцефальных артерий в сочетании с коронарной и клапанной патологией сердца

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Лечение ложных аневризм бедренных артерий

**ANGIOLOGY
AND VASCULAR
SURGERY**
Том 24
2'2018

ГЕННАЯ ИНДУКЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА У НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

КАЛИНИН Р.Е., СУЧКОВ И.А., ДЕЕВ Р.В., МЖАВАНДЗЕ Н.Д., КРЫЛОВ А.А.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава РФ,
Рязань, Россия

Проанализированы результаты комплексного подхода к лечению больных с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом с использованием методов генной индукции ангиогенеза. В исследование включено 65 пациентов, имеющих непригодное для хирургической реконструкции периферическое артериальное русло, и получавших консервативную терапию. Больные были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы, дополнительно к традиционной консервативной терапии, получали 2 внутримышечные инъекции препарата Неваскулген в курсовой дозе 2,4 мг. Активный период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев, далее еще через 6 месяцев оценивали сохранность конечности и летальные осложнения. Эффективность терапии определяли по первичным (летальность, ампутация, динамика заживления некрозов, купирование критической ишемии) и вторичным (дистанция безболевой ходьбы, лодыжечно-плечевой индекс, транскутанное напряжение кислорода, линейная скорость кровотока, Мичиганский опросник и шкала неврологических симптомов NSS) критериям.

Через 6 месяцев наблюдения статистическая значимость при внутри- и межгрупповых сравнениях была достигнута для дистанции безболевой ходьбы (прирост до $72,9 \pm 9,2$ м; $p=0,032$), транскутанного напряжения кислорода (прирост 32,4%; $p=0,028$), линейной скорости кровотока (прирост 65,3%; $p=0,047$). Индукция ангиогенеза также позволила статистически значимо уменьшить проявления диабетической нейропатии по данным Мичиганского опросника ($p=0,009$) и шкалы NSS ($p=0,044$). В исследовании также установлен лучший показатель сохранности конечности ($p=0,049$) и меньшее число летальных осложнений через 1 год наблюдения.

Таким образом, генная индукция ангиогенеза может быть использована в комбинированной консервативной терапии у больных с данной патологией.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет, критическая ишемия нижних конечностей, терапевтический ангиогенез, генная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания признаны главной проблемой здравоохранения в современном мире. Ежегодно в России от патологии сердца и сосудов умирает более 1 млн 200 тысяч человек, из них около 100 тысяч человек трудоспособного возраста [1]. Наиболее частой причиной патологии сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. Возникновение хронической ишемии нижних конечностей в 80–90% обусловлено атеросклеротическим поражением периферических артерий и часто наблюдается у лиц старше 60 лет [2, 3]. Сахарный диабет повышает риск развития заболеваний артерий нижних конечностей в 2–4 раза, обнаруживается у 12–20% больных с патологией периферических артерий, а ампутации у пациентов с гипергликемией выполняются в 15–30 раз чаще [4]. Наличие у больного комбинации из двух

заболеваний, носящих взаимно отягощающий характер, является прогностически неблагоприятным. У большинства пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, без адекватного лечения возникает клиника критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [5].

Методом выбора для лечения больных с КИНК является хирургическое вмешательство [6]. Мультифокальный тип поражения сосудистой системы с выраженным дистальным компонентом при сахарном диабете ограничивает возможности для хирургического лечения и значительно снижает отдаленные показатели сохранности конечности [7]. Изначально лишь в половине случаев КИНК возможно выполнить реваскуляризацию, а при сопутствующем диабете число пациентов с неоперабельным сосудистым руслом может достигать 80% [8].

При невозможности хирургического вмешательства единственным вариантом лечения остается консервативная терапия, однако имеющиеся средства в лечении подобных больных не представляются достаточными [9].

Вазоактивная терапия заключается, прежде всего, в применении препаратов простагландина Е1 и простациклина I2; также установлено положительное влияние препаратов сулодексида при диабетической ангиопатии. Однако эффект действия данных препаратов ограничен во времени и не решает задачу прогрессирования заболевания и сохранения конечности в отдаленном периоде [10]. При консервативном лечении в течение первых 6 месяцев только 40% пациентов сохраняют конечность, в 20% будет зарегистрирован летальный исход, остальным будет выполнена «большая» ампутация. К концу первого года наблюдения суммарно среди всех верифицированных больных с КИНК только 45% сохраняют конечность, 30% перенесут ампутацию, а в 25% случаев будет зарегистрирован летальный исход.

Одним из методов, способных улучшить результаты терапевтического лечения, указанных в Национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей и некоторых публикациях, является стимуляция ангиогенеза, основанная на генно-инженерных технологиях [8, 11, 12].

По данным А.В. Гавриленко и соавт. (2011) генно-инженерные стимуляторы ангиогенеза могут быть эффективно использованы в комплексном лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей, демонстрируя при этом приемлемую переносимость и безопасность [11].

Препарат «Неоваскулген», содержащий ген фактора роста эндотелия сосудов в виде плазмидной ДНК (pVEGF165), продемонстрировал отсутствие побочных и нежелательных явлений и хорошие результаты лечения пациентов II–III стадии заболевания по классификации А.В. Покровского–Фонтейна [13]. При этом не проводилось исследований эффективности данного препарата для лечения больных с КИНК и сахарным диабетом.

Цель исследования: изучение влияния генной индукции ангиогенеза препаратом на основе pVEGF165 на результаты лечения больных с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 65 больных, имеющих клинику критической ишемии и трофические нарушения на нижних конечностях (IV стадия заболевания по классификации А.В. Покровского–Фонтейна), которым проводилось консервативное лечение по причине невозможности проведения

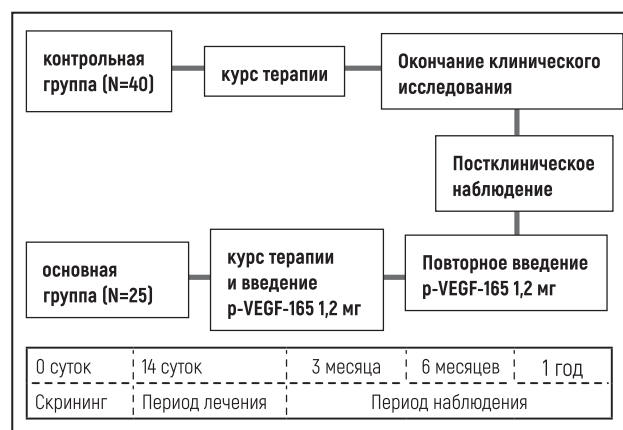


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

реваскуляризирующей операции. Критериями неоперабельности сосудистого русла являлись: мультифокальное поражение в виде протяженной окклюзии бедренной артерии с переходом на подколенную артерию и артерии подколенно-берцового сегмента при сохраненном магистральном кровотоке выше уровня поражения; дистальный тип поражения в виде протяженной окклюзии или гемодинамически значимого стеноза подколенной и/или берцовых артерий, что по классификации путей оттока (по Rutherford, et al., 1997) соответствовало 7–10 баллам [14].

Консервативная терапия (согласно Национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей) включала в себя: стол №9; антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки); гиполипидемическую терапию (статины в индивидуально подобранной дозировке); пентоксифиллин 1200 мг в сутки; внутривенное введение препаратов сулодексида (600 ЛЕ в сутки), депротеинизированного гемодеривата (2000 мг в сутки), препаратов простагландина Е1 в дозировке 50–200 мкг в сутки; внутривенное введение препаратов тиоктовой (α-липоевой) кислоты в дозировке 600 мг в сутки.

Всем больным, включенным в исследование, назначалась консультация эндокринолога с подбором таблетированной гипогликемической терапии, либо решением вопроса о назначении препаратов инсулина с подбором дозы и режима введения. Кроме лечения основного заболевания все пациенты получали терапию по поводу сопутствующей патологии в индивидуально подобранном режиме.

Были выделены основная и контрольная группы. Больные основной группы дополнительно получали 2 инъекции геннотерапевтического препарата на основе плазмиды с сосудистым эндотелиальным фактором роста VEGF-165 (Неоваскулген) в суммарной дозе 2,4 мг с интервалом в 14 суток. Активный период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев. Па-

Исходная характеристика больных			Таблица 1
Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Кол-во больных	40	25	
Мужчины/женщины	18/22	14/11	1,000
Средний возраст, лет	69,6±7	67,8±6,8	1,000
Уровень окклюзии (сегмент)			
Подвздошный	4	2	
Бедренно-подколенный	24	13	
Дистальный	8	8	
Мультифокальное поражение	4	2	
Дистанция безболевого ходьбы, м	0	0	1,000
Площадь некроза, мм ²	120,8±14,5	165,4±36,1	0,857
Лодыжечно-плечевой индекс	0,36±0,03	0,4±0,04	0,274
Транскутанное напряжение кислорода, мм рт. ст.	33,7±0,6	33,3±1,2	0,061
Линейная скорость кровотока, см/с	15,1±0,6	19,9±2,2	0,072
Мичиганский опросник, баллов	8,65±0,2	8±0,4	0,093
Шкала NSS, баллов	6,4±0,1	5,7±0,3	0,105
Гипертоническая болезнь	24	18	
Ишемическая болезнь сердца	14	16	
Постинфарктный кардиосклероз	11	5	
Церебро-васкулярная болезнь (в т. ч. острое нарушение мозгового кровообращения)	3(2)	6(4)	
Хроническая обструктивная болезнь легких	4	2	
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	2	1	

циенты совершали два контрольных визита (3 и 6 месяцев), при которых производился объективный осмотр и инструментальное исследование. Далее, в течение еще 6 месяцев, отдельно анализировались количество летальных осложнений и сохранность конечности (рис. 1).

Пациентам, включенным в исследование, выполнялись общеклинические лабораторные исследования (анализ крови клинический; анализ крови биохимический; коагулограмма; общий анализ мочи). Из инструментальных методов исследования использовались: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей с определением линейной скорости кровотока (ЛСК); ультразвуковая доплерография (УЗДСММ) артерий нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); оценка транскутанно определяемого напряжения кислорода в тканях (ТКНК); ангиография с контрастированием дистального сосудистого русла; тредмил-тест — определение дистанции безболевого ходьбы (ДБХ) по ровной дорожке (угол 0 градусов) со скоростью движения дорожки 1 км/ч; оценка тяжести диабетической полинейропатии с помощью Мичиганского опросника, шкалы NSS.

В исследование вошло 32 мужчины и 33 женщины, средний возраст больных составил 68,7±7 лет. По характеру поражения сосудистого русла большинство пациентов имело бедренно-подколенную окклюзию. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы. У всех больных также имелся сахарный диабет II типа, при этом коррекция уровня гликемии в 56,4% случаев достигалась при помощи препаратов инсулина, а в 43,6% использовались таблетированные гипогликемические препараты. Группы, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, уровню поражения сосудистого русла, сопутствующей патологии. Также не было выявлено статистически значимых различий между группами на момент включения в исследование по инструментальным данным (ДБХ, ТКНК, ЛСК, ЛПИ, площадь некроза, проявления нейропатии) (табл. 1).

За первичные критерии эффективности были приняты сохранность конечности и отсутствие летальных осложнений, динамика заживления язвенного дефекта, купирование КИНК, которые были оценены на протяжении 1 года. Как вторичные критерии эффек-

тивности оценивались: переход стадии заболевания и инструментальные показатели, которые оценивались на протяжении 6 месяцев.

Статистический анализ соответствия вида распределения признака в каждой группе закону нормального распределения производился с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении групп по бинарным признакам использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Сравнение повторных измерений в связанных группах проводилось с использованием критерия Вилкоксона (для порядковых данных) и t-критерия Стьюдента для зависимых групп (для количественных данных). Сравнение порядковых и количественных переменных в несвязанных группах на каждом сроке наблюдения проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании проведен анализ безопасности и эффективности дополнительной генной индукции ангиогенеза в составе комплексной терапии.

За время активного наблюдения не было зарегистрировано нежелательных побочных явлений. Введение препарата вызывало незначительные бе-

Количество ампутаций и летальных исходов на различных сроках наблюдения

Таблица 2

Показатель	Контрольная группа (N=40)			Основная группа (N=25)			p (межгрупповой)		
	3 мес.	6 мес.	1 год	3 мес.	6 мес.	1 год	3 мес.	6 мес.	1 год
Кол-во ампутаций	10 (25%)	17 (42,5%)	24 (60%)	2 (8%)	5 (20%)	9 (36%)	0,082	0,041	0,0496
Летальные исходы	3 (7,5%)	6 (15%)	10 (25%)	1 (4%)	1 (4%)	4 (16%)	1,000	0,165	0,296

левые ощущения в момент инъекции и не требовало дополнительной анестезии. Генная конструкция не вызвала развития местных или системных аллергических и воспалительных реакций. При исследовании общеклинических показателей не было выявлено значимых отклонений. Отдельно стоит отметить, что ангиогенная терапия не влияла на концентрацию глюкозы в крови и компенсацию сахарного диабета. За время исследования не было обнаружено неопластических процессов, нарушений зрения и иных патологических состояний, которые косвенно могли бы свидетельствовать об осложнениях ангиогенной терапии.

Основными критериями эффективности были сохранность ишемизированной конечности и количество летальных осложнений в течение 1 года после начала лечения.

В контрольной группе данные показатели были неудовлетворительные. Количество ампутаций через 3 месяца составило 10 (25%), через 6 месяцев – 17 (42,5%), а к концу наблюдения через 1 год – 24 (60%). В основной группе, где дополнительно использовалась генная индукция, аналогичный показатель через 3 месяца составил 2 (8%), через 6 месяцев – 5 (20%), через 1 год – 9 (36%). Статистически значимые различия между группами были достигнуты уже через 6 месяцев наблюдения ($p=0,041$), а через год после начала исследования в основной группе доля ампутаций была ниже фактически в 2 раза ($p=0,0496$). В основной группе также было зарегистрировано меньшее количество летальных исходов: через год данный показатель в ней составил 16%, тогда как в контрольной группе – 25% (табл. 2).

Отдельно стоит отметить, что из 14 летальных исходов в 8 случаях больные предварительно перенесли ампутацию, еще в 3 случаях у пациентов имелись трофические изменения нижних конечностей без динамики к регрессу и только 3 исхода связаны с кардиальной патологией (инфаркт миокарда). Лучший показатель выживаемости пациентов в основной группе объясняется в первую очередь лучшей компенсацией кровообращения и меньшим количеством перенесенных ампутаций.

При анализе результатов динамики перехода стадии заболевания (без учета ампутации и летальных исходов) для обеих групп были зарегистрированы положительные тенденции через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Несмотря на то, что при межгруп-

повом сравнении не было получено статистически значимых различий, значения p были близки к пороговым ($p=0,055$ через 3 месяца; $p=0,066$ через 6 месяцев) (рис. 2).

Все пациенты на момент включения в исследование имели трофические нарушения на нижних конечностях. В дальнейшем при заживлении некрозов и улучшении компенсации кровообращения производилась оценка ДБХ. В контрольной группе средний показатель ДБХ составил $26,9 \pm 4,6$ м через 3 месяца и $48,5 \pm 4,9$ м через 6 месяцев. В основной группе ДБХ составила $42,3 \pm 6,5$ м через 3 месяца, а через 6 месяцев – уже $72,9 \pm 9,2$ м. Таким образом, безболезненно проходимое расстояние в основной группе было практически в 2 раза больше по сравнению с контрольной ($p=0,032$) (рис. 3, а). В обеих группах наблюдался регресс средне-

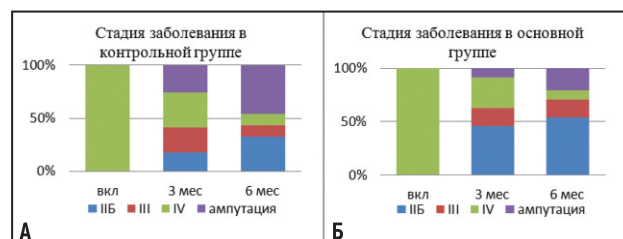


Рис. 2. Динамика перехода стадии заболевания в контрольной (а) и основной (б) группах

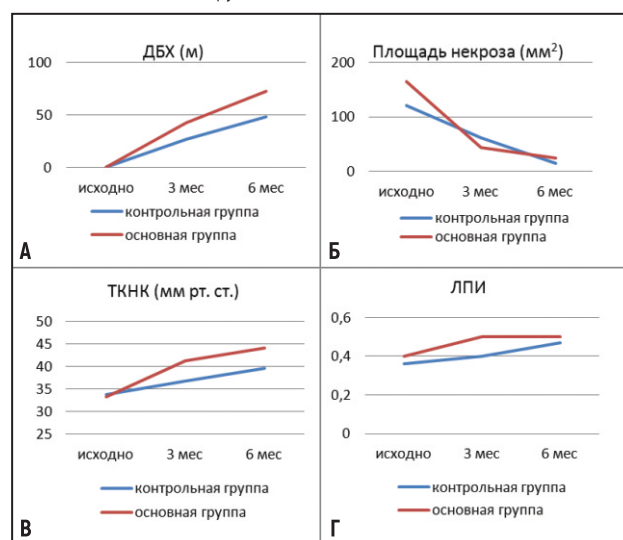


Рис. 3. Динамика результатов объективных и инструментальных методов исследования. а – дистанция безболезновой ходьбы (ДБХ); б – площадь некроза; в – транскутанное напряжение кислорода (ТКНК); г – лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)

Калинин Р.Е. и др. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом

Таблица 3

Анализ показателей эффективности лечения в группах										
Показатель	Контрольная группа (N=40)				Основная группа (N=25)				P (между группами)	
	Исходно (N=40)	3 мес. (n=29)	6 мес. (n=20)	P [3-6 мес.]	Исходно (N=25)	3 мес. (n=22)	6 мес. (n=19)	P [3-6 мес.]	3 мес.	6 мес.
Стадия заболевания										
IIБ	-	7	12		-	11	13			
III	-	9	4		-	4	4			
IV	40	13	4		25	7	2			
Ампутация	-	10	17		-	2	5		0,082	0,041
p (суммарно по стадиям)		0,001	0,001	0,043		0,001	0,001	0,109	0,055	0,066
ДБХ, м	0	26,9±4,6 p<0,001	48,5±4,9 p<0,001	0,009	0	42,3±6,5 p<0,001	72,9±9,2 p<0,001	<0,001	0,084	0,032
Площадь некроза, мм ²	120,8±14,5	61,4±14,9 p=0,016	15±7,3 p<0,001	0,093	165,4±36,1	43,7±17,9 p<0,001	24,2±16,8 p<0,001	0,043	0,330	0,708
ТКНК, мм рт. ст.	33,7±0,6	36,8±1,2 p<0,001	39,5±0,8 p<0,001	0,117	33,3±1,2	41,2±1,4 p<0,001	44,1±1,6 p<0,001	0,001	0,023	0,028
ЛПИ	0,36	0,40 p=0,005	0,47 p=0,002	0,594 p=0,594	0,4	0,5 p=0,002	0,5 p<0,001	0,651	0,077	0,569
ЛСК, см/с	15,1±0,6	-	15,7±0,8 p=0,179	-	19,9±2,2	-	32,9±9,0 p=0,003	-	-	0,047
Мичиганский опросник, баллы	8,65±0,2	-	7,4±0,3 p<0,001	-	8±0,4	-	6,3±0,3 p<0,001	-	-	0,009
Шкала NSS, баллы	6,4±0,1	-	6±0,3 p=0,359	-	5,7±0,3	-	4,9±0,3 p=0,004	-	-	0,044

Примечание: ДБХ – дистанция безболевого ходьбы; ТКНК – транскутанное напряжение кислорода; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ЛСК – линейная скорость кровотока.

го показателя площади некроза при улучшении перфузии от консервативного лечения. Сходные показатели регенерации в обеих группах объясняются выбыванием из исследования больных с наиболее обширными некрозами при отсутствии у них тенденции к заживлению (ампутация конечности). Несмотря на то, что таких пациентов было больше в контрольной группе, в течение первых 3 месяцев снижение площади некрозов было лучше в основной группе, но в целом регенерация была сопоставима (рис. 3, б).

В основной группе показатель ТКНК имел непрерывную тенденцию к увеличению с 33,3±1,2 мм рт. ст. до 41,2±1,4 мм рт. ст. через 3 месяца наблюдения, и до 44,1±1,6 мм рт. ст. к окончанию исследования (прирост 32,4%). В контрольной группе показатель ТКНК также имел тенденцию к увеличению, но с меньшим уровнем прироста: 33,7±0,6 мм рт. ст. в начале исследования, 36,8±1,2 мм рт. ст. через 3 месяца, 39,5±0,8 мм рт. ст. к моменту окончания наблюдения (прирост 17,2%). Статистически значимые различия между группами по показателю ТКНК были достигнуты через 3 месяца наблюдения (p=0,023) и сохранились до конца исследования (p=0,028) (рис. 3, в).

При анализе ЛСК в начале исследования и через 6 месяцев в основной группе зафиксирован прирост в 65,3% (19,9±2,2 см/с исходно; 32,9±9 см/с через 6 месяцев). В контрольной группе за время исследования значение ЛСК оставалось примерно на одном

уровне (15,1±0,6 см/с исходно; 15,7±0,8 см/с через 6 месяцев; прирост 4%). Таким образом, показатель ЛСК к концу исследования был выше в группе ангиогенной терапии (p=0,047).

Показатель ЛПИ имел незначительную тенденцию к увеличению в обеих группах как по абсолютным значениям, так и по приросту (0,11 в контрольной группе, 0,1 в основной). При этом не было получено статистически значимых различий при межгрупповых сравнениях (p=0,569) (рис. 3, г).

Все больные на момент включения в исследование имели клинические проявления умеренно выраженной диабетической нейропатии по данным Мичиганского опросника (8,65 для контрольной и 8 баллов для основной группы) и шкалы NSS (6,4 и 5,7 баллов соответственно). К моменту выбывания из протокола, пациенты, с подтвержденным инструментально улучшением перфузии, также отмечали клиническое уменьшение симптомов нейропатии, что подтверждалось при заполнении Мичиганского опросника (7,4 и 6,3 балла) и шкалы NSS (6 и 4,9 баллов). При межгрупповом сравнении лучше купировались симптомы нейропатии в основной группе как по данным Мичиганского опросника (p=0,009), так и по данным шкалы NSS (p=0,044). Клинически и статистически регресс диабетической нейропатии при дополнительной стимуляции ангиогенеза напрямую был связан с лучшими показателями перфузии у больных данной группы.

Суммарный сравнительный анализ результатов лечения в двух группах представлен в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Всем больным с КИНК, имеющим трофические нарушения и сахарный диабет, необходима хирургическая реваскуляризация, однако по причине мультифокального поражения сосудов нижних конечностей, частого изолированного поражения артерий голени возможности для хирургического вмешательства весьма ограничены. В исследование были включены пациенты, имеющие непригодное для реконструкции периферическое русло (отсутствие адекватных путей оттока), которым проводилась стандартная консервативная терапия. Первостепенная задача лечения в данной ситуации – сохранение ишемизированной конечности в ближайшем и отдаленном периоде, однако без адекватной реваскуляризации прогноз для пациентов данной группы является неудовлетворительным [15]. Имеющиеся в арсенале вазоактивные препараты оказывают клинический эффект в течение нескольких месяцев и не влияют на прогрессирование заболевания и улучшение прогноза лечения [16]. Терапевтическая индукция ангиогенеза задействует принципиально новые механизмы улучшения перфузии и имеет отличные от всех других препаратов точки приложения. Использование генной конструкции на основе pVEGF165 в составе комплексной терапии доказало свою эффективность при невозможности хирургической реваскуляризации у пациентов со II–III стадией заболевания [13]. Язвенно-некротические формы заболевания при этом исследовании являлись критерием исключения.

Дополнительная генная индукция ангиогенеза в составе комплексной терапии не вызывала появления местных или системных воспалительных реакций, хорошо переносилась пациентами. В ходе исследования не было выявлено серьезных нежелательных реакций, неопластических процессов, значимых колебаний общеклинических лабораторных показателей. Использование препарата Неоваскулен являлось безопасным не только во время выполнения инъекции, но и в отдаленном периоде (1 год).

При оценке эффективности лечения основным показателем являлась частота выполнения ампутаций в сроки до 1 года. Показано, что дополнительная генная стимуляция ангиогенеза позволяет улучшить сохранность конечности через 6 месяцев наблюдения ($p=0,041$). При этом статистическая значимость различий сохраняется на протяжении 1 года (36% ампутаций в основной группе, 60% – в контрольной; $p=0,0496$). В ходе исследования установлено, что летальные осложнения у больных данной группы на прямую связаны с декомпенсацией кровообращения и перенесенными операциями. Из всех пациентов,

выбывших из исследования, 57% предварительно перенесли ампутацию. Процент летальных исходов составил 16% для основной группы против 25% в контрольной группе.

При удовлетворительном результате лечения и купировании симптомов ишемии положительная динамика получена для всех инструментально оцениваемых показателей в обеих группах при внутрigrупповых сравнениях относительно исходных параметров (ЛСК только в основной группе). В группе с генной индукцией ангиогенеза, в отличие от контрольной, в интервале между 3 и 6 месяцами наблюдения также выявлен статистически значимый прирост показателей ТКНК и уменьшение площади некроза. При межгрупповых сравнениях лучшие показатели в основной группе к концу исследования получены по ДБХ ($p=0,032$), ТКНК ($p=0,028$), ЛСК ($p=0,047$). Купирование симптомов ишемии и улучшение региональной перфузии позволило уменьшить проявления диабетической нейропатии. Клинический эффект лечения, более выраженный при дополнительной генной индукции, подтверждался данными Мичиганского опросника ($p=0,047$) и шкалы NSS ($p=0,044$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование плазмиды pVEGF165 является эффективным дополнением к стандартной консервативной терапии при невозможности хирургического лечения у больных с КИНК и сахарным диабетом, позволяет улучшить прогноз для сохранения конечности в сроки до 1 года. Геннотерапевтическая индукция ангиогенеза повышает качество жизни за счет увеличения показателей перфузии конечности, лучшего купирования симптомов критической ишемии и диабетической нейропатии по сравнению со стандартным курсом консервативной терапии.

Исследование выполнено при поддержке компании ПАО «Институт Стволовых Клеток Человека», которая не оказывала влияние на обработку и конечные результаты данной работы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Калинин Р.Е., Абросимов В.Н., Сучков И.А., и др.* Ишемические болезни в практике семейного врача. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2016; 208.
2. *Оболенский В.Н., Янин Д.В., Исаев Г.А., Плотников А.А.* Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – диагностика и тактика лечения. Русский медицинский журнал. 2010; 17: 1049–1054.
3. *Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенищев АС* – рекция эндотелиальной дисфункции как -ком

- понт в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014; 20: 3: 17–22.
4. *Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B., et al.* Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin. Infect. Dis. 2012; 54: 132–173.
 5. *Савельев В.М., Кошкин В.М.* Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997; 160.
 6. *Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А.* Перфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей. Новости хирургии. 2015; 23: 3: 348–352.
 7. *Бокерия Л.А., Темрезов М.Б., Коваленко В.И., и др.* Актуальные проблемы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей – пути решения (состояние проблемы). Анналы хирургии. 2011; 1: 5–9.
 8. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19: 2(Прил.): 1–67.
 9. *Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., и др.* Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011; 1: 74.
 10. *Коваленко В.И.* Возможности лечения больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Врач. 2010; 3: 1–3.
 11. *Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков В.В.* Комплексное лечение пациентов с ХИНК с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6: 3(4): 84–88.
 12. *Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др.* Эффективность препарата для терапевтического ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей. Казанский медицинский журнал. 2016; 97: 5: 674–680.
 13. *Деев Р.В., Бозо И.Я., Мжаванадзе Н.Д., и др.* Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А–3 стадии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014; 20: 2(4): 38–48.
 14. *Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., et al.* Recommended Standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J. Vasc. Surg. 1997; 26: 3: 517–538.
 15. *Покровский А.В., Ивандаев А.С.* Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. М: Москва, 2017; 76.
 16. *Kusumanto Y.H., Weel van V., Mulder N.H., et al.* Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double blind randomized trial. Hum. Gene. Ther. 2006; 17: 6: 683–691.

**GENE-MEDIATED INDUCTION OF ANGIOGENESIS
IN INOPERABLE PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS
AND DIABETES MELLITUS**

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Deev R.V., Mzhavanadze N.D., Krylov A.A.

*Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov under the RF Ministry of Public Health,
Ryazan, Russia*

Analysed in the article are the results of a comprehensive approach to treatment of patients presenting with lower limb critical ischaemia and diabetes mellitus by means of gene-induced angiogenesis. The study comprised a total of 65 patients found to have an ill-suited for surgical reconstruction peripheral arterial bed and undergoing conservative therapy. The patients were divided into two groups. The Study Group patients additionally to the conventional conservative therapy received 2 intramuscular injections of therapeutic agent Neovasculgen at a course dose of 2.4 mg. The active period of follow up amounted to 6 months followed by evaluating limb salvage and lethal outcomes at a further 6 months thereafter. Efficacy of treatment was determined both by primary criteria (lethality rate, amputations, dynamics of necrosis healing, clinical relief of critical ischaemia) and secondary criteria (pain-free walking distance, ankle-brachial index, transcutaneous oxygen tension, linear velocity of blood flow, the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and Neurological Symptom Score (NSS) scale).

After 6 months of follow up, the statistical significance in the intragroup and intergroup comparisons was reached for the pain-free walking distance (increment up to 72.9 ± 9.2 m, $p=0.032$), transcutaneous oxygen tension (increment by 34.4%, $p=0.028$), linear velocity of blood flow (increment by 65.3%, $p=0.047$). Induction of angiogenesis also made it possible to statistically significantly decrease the manifestations of diabetic neuropathy, as was evidenced by the data of the MSNI ($p=0.009$) and the NSS scale ($p=0.044$). The findings of the study also demonstrated the best value of the limb salvage rate ($p=0.049$) and a lower number of lethal complications at 1 year of follow up.

Key words: *atherosclerosis, diabetes mellitus, lower limb critical ischaemia, therapeutic angiogenesis, gene therapy.*

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