

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д., 2014
УДК 616.137.83/.93-005.4-085

**ВЛИЯНИЕ ГЕННОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИНДУКТОРА
НЕОАНГИОГЕНЕЗА pVEGF165 НА ПОКАЗАТЕЛИ МАКРО- И
МИКРОГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

Р.В. ДЕЕВ¹, Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ²

ОАО «Институт Стволовых Клеток Человека», г. Москва (1)
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань (2)

**PARAMETERS OF MACRO- AND MICROHEMODYNAMICS
IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CHRONIC LOWER LIMB IS-
CHEMIA AFTER GENE THERAPY WITH pVEGF165**

R.V. DEEV¹, N.D. MZHAVANADZE²

OJSC Human Stem Cells Institute, Moscow (1)
Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan (2)

Лечение хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротической этиологии у пациентов с дистальным и многоуровневым типами поражения артерий представляет наибольшие сложности в практике сосудистых хирургов и ангиологов. При невозможности выполнения открытого либо эндоваскулярного реконструктивного вмешательства возникает необходимость в поиске альтернативного решения. Разработки ученых и специалистов клинической медицины последних декад предлагают принципиально новый подход к решению проблемы лечения хронической ишемии: искусственную индукцию неоангиогенеза при помощи генных технологий. Настоящая статья излагает результаты исследования безопасности и эффективности в отношении параметров макро- и микрогемодинамики геннотерапевтической

конструкции, представляющей собой плазмидную ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) изоформы VEGF165, в лечении хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротической этиологии.

Ключевые слова: генная терапия, индукция неоангиогенеза, хроническая ишемия нижних конечностей, атеросклероз.

Treatment of atherosclerotic lower limb ischemia in patients with distal or multifocal arterial lesion is one of the most challenging issues confronting vascular surgeons and angiologists. Patients who are not candidates for open or endovascular reconstruction need a reasonable alternative treatment. Discoveries made by scientists in the last decades introduce a new therapeutic strategy for patients with chronic lower limb ischemia: artificial induction of angiogenesis with gene therapy. The article describes parameters of macro- and microhemodynamics, safety and efficacy of gene therapy with plasmid DNA encoding vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform VEGF165 in patients with chronic lower limb ischemia.

Key words: gene therapy, neoangiogenesis, chronic lower limb ischemia, atherosclerosis.

Введение

Развитие хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) в большинстве случаев является результатом стенотического либо окклюзирующего поражения периферических артерий, самой частой причиной которого является атеросклероз [1]. Распространенность поражения периферических артерий в популяции составляет 12-14%, достигая 20% среди больных старше 70 лет (SAGE group, Pandora). Ведущий клинический симптом хронической ишемии нижних конечностей – перемежающаяся хромота [2]. Появление болей покоя и

некротических изменений кожных покровов свидетельствует о развитии критической ишемии нижних конечностей, декомпенсации артериального кровотока, что требует более агрессивного подхода и чревато высокой инвалидизацией и летальностью. При естественном течении периферического атеросклероза более трети больных умирают в течение 5-8 лет от начала болезни, в 25-50% в течение того же срока выполняется ампутация пораженной конечности [3]. Оптимальный вид помощи пациентам с ХИНК атеросклеротической этиологии, реконструктивное вмешатель-

ство, не может быть выполнено у 20-40% пациентов, что связано с распространенным поражением дистального артериального русла, либо многоуровневым поражением артерий нижних конечностей [4]. Консервативное лечение показано всем пациентам с периферическим атеросклерозом, на всех стадиях заболевания, вне зависимости от выполнения реконструктивного вмешательства либо отказа от такового [2]. Международные (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease TASC-II, 2007) и Российские (Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей, 2013) рекомендации по ведению пациентов с ХИНК говорят об ограниченной эффективности зарегистрированных к применению лекарственных препаратов. С учетом того, что выполнение нереконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей демонстрирует сомнительную либо умеренную эффективность [5], существует отчетливая необходимость в поиске новых методов в лечении атеросклеротической ХИНК.

Принципиально новый подход к решению данной проблемы – индукция неоангиогенеза, новообразования сосудов. Это разносторонний мультикомпонентный процесс, регулируемый тонким взаимодействием множества факторов, их строго скоординированной во времени и пространстве рабо-

той. Неоангиогенез в настоящее время развивается по двум магистральным направлениям: клеточные и генные технологии. Актуальное некогда исследование постгеномных технологий в лечении ХИНК (применение рекомбинантных факторов роста) постепенно теряет свои позиции. Методы генной терапии в части терапевтического неоангиогенеза показали наибольшую эффективность и безопасность к настоящему времени [6]. Наиболее эффективным в лечении ХИНК в ходе экспериментальных и клинических испытаний стала геннотерапевтическая конструкция на основе плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF изоформы 165 – pVEGF165 [7].

Цель исследования

Оценка результатов эффективности и безопасности применения данной конструкции у пациентов с ХИНК IIa-III стадиями заболевания (Fontaine) в рамках клинического исследования, проводящегося на базе Рязанского государственного медицинского университета с 2009 года по настоящее время.

Материалы и методы

Клиническое исследование включило 94 пациентов с длительным анамнезом и клиникой атеросклеротической ХИНК IIa – III стадий с полной проходимостью подвздошно-

бедренного сегмента и наличием распространённого дистального либо многоуровневого поражения артерий нижних конечностей, обусловившего отказ от проведения реконструктивного вмешательства. В исследование не включались пациенты с IV стадией заболевания (наличие язвенно-некротических изменений стопы и голени) и пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом. Все пациенты в рамках клинического исследования получали стандартную консервативную терапию согласно имеющимся рекомендациям по ведению пациентов с ХИНК. Клиническое исследование проводилось в два этапа: предварительный и основной. В рамках предварительного этапа (24 пациента) оценивались безопасность и признаки эффективности при выбранном режиме дозирования. 24 пациента были разделены на 2 группы, по 12 пациентов в каждой, с различным режимом введения геннотерапевтической конструкции pVEGF165. В рамках основного этапа исследования проводилась оценка краткосрочной (3, 6 месяцев) и отдалённой (1, 2 года) эффективности и безопасности применения pVEGF165. 70 пациентов были разделены на 2 группы по 35 человек: клиническую (внутримышечное двукратное введение pVEGF165, на фоне стандартной терапии) и контрольную (только стандартная терапия). В рамках исследо-

вания оценивались основные параметры клинического течения заболевания (дистанция безболевого ходьбы ДБХ), параметры макро- (лодыжечно-плечевой индекс ЛПИ, линейная скорость кровотока по артериям голени ЛСК) и микрогемодинамики (транскутанное напряжение кислорода TcrO₂). Кроме того, проводилась ангиографическая оценка состояния кровообращения в нижних конечностях. В рамках оценки безопасности применения геннотерапевтического индуктора ангиогенеза проводились стандартные обследования в рамках онкоскрининга (общеклинические лабораторные и биохимические показатели крови, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости). Общая продолжительность участия пациентов в исследовании на текущий момент – более 3 лет. Результаты первых 2х лет наблюдения прошли статистическую обработку и представлены в настоящей статье.

Результаты и их обсуждение

В рамках первого, предварительного этапа в обеих группах отмечен достоверный прирост дистанции безболевого ходьбы до 37,7% по сравнению с исходными показателями ($p=0,012$) к 90 суткам от начала лечения. Прирост ЛПИ, TcrO₂ и ЛСК отмечался в течение всего периода наблюдения, в обеих группах, дости-

гая максимального значения 90 суткам наблюдения. С учетом максимальных положительных сдвигов был выбран режим дозирования, использованный далее в рамках основного этапа (2 инъекции, с интервалом 14 суток). Достоверный прирост ДБХ в клинической группе составил в среднем 48,5% к 6 месяцам ($p=0,001$) и 207,2% к 2 годам от начала лечения ($p=0,021$), в контрольной группе отмечено снижение показателя ДБХ до 18,9% в динамике лечения ($p<0,05$). Прирост ЛПИ в клинической группе составил 13,7% к 6 месяцам от начала лечения ($p=0,001$), и сохранялся при последующих наблюдениях, в то время как в группе контроля отмечалась обратная динамика. В клинической группе выявлено увеличение $TspO_2$ в течение наблюдения: через 2 года от проведения лечения показатель $TspO_2$ в клинической группе превышал исходные показатели на 14,8% ($p<0,05$). Схожие положительные тенденции определялись в отношении показателя ЛСК среди пациентов клинической группы в течение всего срока наблюдения. У 75% пациентов клинической группы, кто дал согласие на проведение ангиографического исследования периферического артериального русла, на контрольных ангиограммах, выполненных через 3 месяца от начала лечения, определялось усиление контрастирования артериального со-

судистого русла. Случаев новообразований зафиксировано не было.

Выводы

Индукция неоангиогенеза при помощи геннотерапевтической конструкции pVEGF165 является безопасным и эффективным новым методом лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии, позволяет достоверно улучшить клиническое состояние пациентов за счет выраженного прироста дистанции безболевого ходьбы, а также улучшения показателей макро- и микрогемодинамики.

Литература

1. Оболенский В. Н. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – диагностика и тактика лечения / В.Н. Оболенский [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 17. – С. 1049-1054.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2 (Прил.). – С. 1-67.
3. Кошкин В.М. Программа амбулаторного лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Место препарата пентоксифиллин / В.М. Кошкин, И.В. Кошкина // Русский медицин-

ский журнал. – 10 ноября 2010 г. – № 25. – С. 1504.

4. Гавриленко А.В. Влияние тактических ошибок на результаты хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей / А.В. Гавриленко, А.Э. Котов, Я.Ю. Муравьева // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010; 16: 1: 138-143.

5. Применение поясничной симпатэктомии в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей – современный взгляд на проблему / А.В. Гавриленко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 80-85.

6. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (2б-3 фаза клинических испытаний) / П.Г. Швальб [и др.] // *КТТИ*. – 2011. – № 3. – С. 76-83.

7. Результаты применения генотерапевтического препарата "Неоваскулген" у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей; 1 год наблюдений / Р.В. Деев [и др.] // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 20-26.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Деев Роман Вадимович – канд. мед. наук, мед. директор ОАО «Институт стволовых клеток человека», г. Москва.

Мжаванадзе Нина Джансуговна – аспирант кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.