

В. Г. Богдан, С. Г. Лепешко

СТИМУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Военно-медицинский факультет
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье освещены современные представления о патогенезе, классификации, методах лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей; указаны наиболее сложные вопросы лечения таких пациентов, отражены перспективные варианты их решения.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, критическая ишемия нижних конечностей, генная терапия, предшественники эндотелиоцитов, эндотелиальные факторы роста.

V. G. Bogdan, S. G. Lepeshko

STIMULATION OF ANGIOGENESIS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ARTERIAL INSUFFICIENCY OF THE LOWER LIMBS

The article highlights the current understanding of the pathogenesis, classification, methods of treatment of chronic arterial insufficiency of the lower limbs; presents the most complex issues of treatment of such patients reflects the promising options for their solutions.

Keywords: chronic lower limb ischemia, critical limb ischemia, gene therapy, endothelial progenitor endothelial growth factors.

Внастоящее время важность проблемы лечения пациентов с хронической артериальной недостаточностью определяется достаточно высокой распространенностью. По данным эпидемиологических исследований, число таких больных достигает 5% среди населения возрастом старше 50 лет, а при наличии определенных факторов риска (гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) число таких больных достигает 30% [12].

Согласно классификации Покровского — Фонтейна, в зависимости от степени ишемии нижних конечностей выделяют следующие стадии:

I стадия — начальная; проявляется зябкостью, похолоданием, бледностью кожи стоп, повышенной потливостью, снижением чувствительности в пораженной конечности.

Боль мышечная (чаще — в икроножных, реже — в ягодичных мышцах и мышцах бедра), а не суставная (либо другой локализации), появляется только при значительной физической нагрузке — ходьбе на расстояние свыше 1 км; ЛПИ равен 0,9—1,0.

II стадия — стадия перемежающейся хромоты; характеризуется болями в нижних конечностях, возникающих при ходьбе на менее длинные дистанции. Причем, если расстояние безболевого ходьбы превышает 200 м, то глубина расстройств кровообращения соответствует стадии ишемии IIA стадии, менее 200 м, — IIB стадии ишемии. В этой стадии заболевания ЛПИ равен 0,9—0,6 (в среднем — 0,7); показатель систолического давления в задней большеберцовой артерии на уровне лодыжки — менее 50 мм рт. ст.

III стадия — стадия болей в покое. При ней боли в нижних конечностях беспокоят не только во время нагрузки, но и в покое (особенно в ночное время); дистанция безболезненной ходьбы сокращается до 50 м и менее; ЛПИ снижается до 0,6—0,3 (в среднем — 0,5); систолическое давление на уровне лодыжки — менее 40 мм рт. ст.

IV стадия — стадия появления язв. Для нее характерны усиление болевого синдрома, язвенно-некротические изменения (трофическая язва или гангрена пальцев и стопы); ЛПИ — 0,4—0,3 и ниже [7].

В абсолютном большинстве случаев причиной заболевания являются атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей, которые влекут за собой образование в стенке артерий бляшек, суживающих либо полностью закрывающих ее просвет (стеноз либо окклюзия). Число таких больных составляет около 80 % от общего числа. Реже хроническую артериальную недостаточность будут вызывать воспалительные заболевания сосудов: облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), фибромускулярная дисплазия, посттравматический стеноз. Вместе с улучшением методов диагностики закономерно растут и количество больных, особенно бессимптомной формой [2].

На сегодняшний день существует два подхода к лечению больных хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей: консервативный и хирургический. Выбор лечения зависит от уровня поражения артерий (два проксимальных и один дистальный) [7].

Консервативное лечение проводится на любой стадии ишемии, однако свою наибольшую эффективность демонстрирует у пациентов с ранними формами. При прогрессировании хронической артериальной недостаточности, возникновении так называемой критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Согласно определению TASC и Российского консенсуса по КИНК, основными ее признаками являются [9]:

1. Постоянная боль в покое, требующая обезболивания более 2 недель.
2. Наличие трофических язв или гангрены пальцев или стопы.
3. Лодыжечное давление менее 50 мм рт. ст.
4. Пальцевое давление менее 30—50 мм рт. ст.
5. Транскутанное напряжение кислорода на стопе менее 30 мм рт. ст.

В таких единственным выходом является хирургическое вмешательство (операции «реvascularизации» ишемизированных участков). Это широкий спектр реконструктивных операций на артериальных сосудах: на подвздошно-бедренном и бедренно-подколенном, бедренно-берцовом, подколенно-берцовом сегментах. Проводятся как шунтирующие операции, так и протезирование артерий синтетическими протезами. Широко используется аутовенозное протезирование артерий.

К сожалению, в ряде случаев критическая ишемия прогрессирует и пациенту выполняется «высокая» ампутация, неизбежно ведущая к инвалидизации пациента. За 2015 год произведено 996 ампутаций (0,86 на 1 тыс. пациентов). Из них почти 47 % — малые ампутации, а 53 % — высокие. До 30% от числа выполненных высоких ампутаций — это ампутации у больных с синдромом диабетической стопы с нейроишемической формой [6]. Так же неутешителен тот факт, что от 20 до 30 % пациентов с критической ишемией нижних конечностей являют-

ся «нешунтируемыми», т.к. имеют либо общее тяжелое состояние, либо различные неврологические нарушения, которые не позволяют проводить операцию у таких больных [10].

TASC (Трансатлантический консенсус по тактике лечения пациентов с ХИНК) на сегодняшний день утверждает, что альтернативы реконструктивным операциям не существует. Поэтому хирургические методы реконструкции сосудов должны использоваться в первую очередь с условием, что пациент имеет все необходимые показания к операции. Но у каждого четвертого больного хроническая артериальная недостаточность прогрессирует стремительно, и оказание должной хирургической помощи становится невозможным [11, 12].

Альтернативным вариантом для «нешунтируемых» пациентов является применение инновационных методов лекарственной терапии. Одним из таких методов является применение лекарственных препаратов, стимулирующих ангиогенез.

Сама концепция терапевтического ангиогенеза берет истоки из новаторских работ J. Folkman во второй половине прошлого века, когда он заметил, что развитие и поддержание достаточного количества микрососудов имеют важное значение для роста опухолевых тканей. Затем, после определения ангиогенных факторов роста, началась проверка гипотезы улучшения кровоснабжения в ишемизированных тканях с помощью стимуляции ангиогенеза независимо от операции на сосудах [3].

Ангиогенез — это рост новых кровеносных сосудов, являющийся важным естественным процессом, который необходим для репарации тканей и улучшения микроциркуляции при ряде заболеваний. Его суть — это поступление индукционных сигналов на клетки эндотелия, приводящие к миграции этих клеток в межклеточное пространство в направлении закладываемого сосуда. Различные сосудистые эндотелиальные факторы роста являются основными инициаторами и контролерами процесса ангиогенеза. В меньшей степени эту же роль выполняют фибропластические факторы роста [5].

Логично предположить, что перенос вышеуказанных факторов роста в клетки сосудов ишемизированных участков позволит снизить степень артериальной недостаточности путем инициации ангиогенеза.

На данный момент имеются возможности для проведения так называемой клеточной терапии. Для этого применяются богатая тромбоцитами плазма (БТП), аутологичные клетки-предшественники эндотелиобластов CD 133+, лейкоцитарная фракция клеток костного мозга CD 34+.

Генные препараты чаще всего представляют собой плазмидную конструкцию, содержащую ген VEGF 165 (Неоваскулген, Ангиостимулин). Данные препараты в клинической практике пациентам вводятся внутримышечно в связи с низкой устойчивостью ДНК при контакте с кровью [8].

Способ введения объясняется так же тем, что при перитеральном введении существует высокая вероятность частичного ограничения кровотока (до 60%). Это происходит вследствие задержки большей части стволовых клеток на прекапиллярном уровне [5].

Все препараты проходили клинические испытания, методы оценки эффективности терапии были следующими:

1. Дистанция безболевого ходьбы (ДБХ). Это основной критерий эффективности терапии из-за своей универсальности: это основополагающий элемент классификации Покровского-Фонтейна, это показание для проведения хирургического лечения, это критерий оценки качества жизни. Показатель определялся с помощью тредмил-теста — ходьба по ровной дорожке (угол наклона 0°) со скоростью движения 1 км/ч.

2. Ангиографическое исследование артерий нижних конечностей в стандартном режиме исходно и через 3 месяца после введения препарата.

3. Ультразвуковое исследование (УЗ — доплерография) артерий нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

4. Транскутанное мониторирование напряжения кислорода в 1-м межпальцевом промежутке на тыльной стороне стопы.

5. Определение свертывающих свойств крови (коагулограмма, агрегация тромбоцитов).

6. Опросник качества жизни SF-36.

Результаты исследований, проведенных в 2013 году сотрудниками ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева», в ходе которых оценивалась эффективность лечения хронической ишемии нижних конечностей путем стимуляции ангиогенеза как клеточными, так и генными препаратами, показывают умеренное клиническое улучшение со стороны лечимой конечности, уже после первого месяца после стимуляции. Инструментальные исследования только подтверждают эффективность проведенной терапии. Так, средний прирост SpO₂ к 6-му месяцу при клеточной терапии (CD 133+) составил 16 мм рт. ст., при генной (VEGF) — 13 мм рт. ст. [4]. Достоверно увеличивается дистанция безболевого ходьбы в обеих группах, по опроснику качества жизни SF-36 отмечается повышение как физической, так и социальной активности. Проведенная лазерная доплеровская флоуметрия демонстрирует существенное увеличение активности эндотелия (АЭ) к 1-му месяцу, к 3-му месяцу — повышение показателя перфузии (М), индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) [4]. По показателям коагулограмм в обеих группах отмечается отчетливое снижение активности свертывающей системы, т.е. происходит улучшение реологических показателей крови. Данный эффект наблюдается за счет выработки вновь возникшим эндотелием эндогенных антикоагулянтов и веществ, обеспечивающих атромбогенные свойства сосудистой стенки [7].

Согласно результатам другого исследования, в ходе наблюдения за группой пациентов с III стадией хронической артериальной недостаточностью по классификации Покровского-Фонтейна (n = 18) было отмечено клиническое улучшение в 77,7% случаев. При этом, 44,4% (n = 8) больных по клиническим данным перешло в стадию IIБ, а 33,3% (n = 6) — в стадию IIА. Заслуживает внимания тот факт, что на всех сроках наблюдения за пациентами данной группы изменения значений лодыжечно-плечевого индекса оказались статистически малозначимыми, в то же время об эффективности лечения свидетельствовали улучшения показателей дистанции безболевого ходьбы, транскутанное мониторирование напряжения кислорода, линейной скорости кровотока в задней большеберцовой артерии. Клинико-лабораторные показатели на протяжении всего срока наблюдения заметных отклонений от начальных значений не продемонстрировали [3].

Немаловажна так же целесообразность применения стимуляторов ангиогенеза с экономической точки зрения. Так, более высокие затраты на представленные препараты перекрываются многочисленными затратами в связи с ампутацией (вероятность проведения при стандартной терапии 71%, при комбинировании со стимулятором ангиогенеза — 20%), инвалидизацией, а так же долговременной стандартной вазоактивной терапией [1].

Таким образом, хроническая ишемия нижних конечностей и развивающаяся впоследствии критическая ишемия нижних конечностей — тяжелая, приводящая к глубокой инвалидизации патология с высоким процентом летальных исходов. Следовательно, перед здравоохранением стоит задача не только не допустить ампутации конечности, но и не допустить смерти пациента. Использование стимуляторов ангиогенеза во много раз расширяет возможности комплексной терапии по поводу данной патологии, позволяя добиваться хороших результатов лечения этой многочисленной группы пациентов.

Литература

1. Балунов, П. А. Фармакоэкономическая оценка применения препарата Неоваскулген при ведении пациентов с сосудистой артериальной патологией // Том III. Кардиология. — 2013.
2. Воевода, М. Т. Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей. Современные принципы диагностики и консервативного лечения: метод. рекомендации / М. Т. Воевода, А. А. Баешко — Мн.: БГМУ, 2006. — 20 с.
3. Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей / Ю. В. Червяков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2014. — № 4. — С. 40–45.
4. Динамика показателей гемореологии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в результате стимуляции ангиогенеза / Л. А. Бокерия [и др.] // Креативная кардиология. — 2013. - № 1. - С. 66–73.
5. Лебедев, С. В. Клеточная терапия критической ишемии нижних конечностей (проблемы и перспективы) / С. В. Лебедев [и др.] // Вестник РАМН. — 2013. — № 3. — С. 33–44.
6. Опыт работы отделения гнойной хирургии с осложненной сосудистой патологией городского сосудистого центра г. Минска / Ю. В. Кузьмин [и др.] // Хирургия Восточная Европа. — 2012. — № 3. — С. 168–169.
7. Савельев, В. С. Критическая ишемия нижних конечностей / В. С. Савельев, В. М. Кошкин. — М.: Медицина, 1997. — 160 с.
8. Теоретические и практические аспекты применения препарата на основе нуклеиновой кислоты, кодирующей эндотелиальный сосудистый фактор роста («Неоваскулген») / Р. В. Деев [и др.] // [Электронный ресурс] Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru, 2011. — режим доступа к журн.: http://www.angiologia.ru/journal_angiologia/001_2011/ — Дата доступа: 10.02.2017.
9. Янушко, В. А. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии / В. А. Янушко [и др.] // Новости хирургии. — 2011. — № 6. — С. 115–128.
10. Chao-Hung, Wang. Hope for Therapeutic Angiogenesis for Patients with Critical Limb Ischemia: from Bench to Bedside / Chao-Hung Wang, Subodh Verma, Wen-Jin Cherng // Acta Cardiol Sin. — 2006. — № 22. — P. 187–197.
11. FGR on behalf of the TASC II Working Group InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren [et al.] // Eur J Vase Endovasc. Surg. — 2007. — № 33. — P. 70–74.
12. Hirsch A. T., Haskal Z. J., Hertzner N. R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47(6): 1239–312.

Поступила 02.03.2017 г.