

## **МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ**

*<sup>1</sup>Богдан В.Г., <sup>2</sup>Янушко В.Я., <sup>3</sup>Потапнев М.П.,*

*<sup>4</sup>Кривенко С.И., <sup>2</sup>Варикаш Д.В.*

*<sup>1</sup>«Национальная академия наук Беларуси»,*

*<sup>2</sup>УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минск,*

*<sup>3</sup>ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»,*

*<sup>4</sup>ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск*

**Введение.** Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) является проявлением хронической артериальной недостаточности, развивающейся у пациентов среднего и пожилого возраста в результате атеросклеротического поражения кровеносных сосудов. Она встречается у 2-3 % населения и возрастает до 35 – 50% у лиц старше 60 лет. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение и приводит к инвалидизации в связи с необходимостью проведения ампутации нижних конечностей в связи с облитерацией просвета артерий и нарушением (вплоть до отсутствия) кровотока в ногах.

**Цель исследования.** Разработать и внедрить технологию получения и метод клинического применения растворимых факторов тромбоцитов в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) атеросклеротического генеза.

**Материал и методы исследования.** В исследовании на этапах клинической апробации и клинических испытаний изделия медицинского назначения (ИМН) плазмы, обогащенной ростовыми/растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) приняло участие 87 пациентов с ХИНК, получавших лечение в 2 ГКБ г. Минска, 4 ГКБ г. Минска, 10 ГКБ г. Минска. Пациенты получали стандартную фармакотерапию и дополнительно – внутримышечные инъекции ПОРФТ (аутологичной, заготовленной от самих пациентов) (15 пациентов) или ПОРФТ аллогенной (41 пациент). Приготовление ПОРФТ (аутологичной) осуществляли на базе государственного учреждения Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ГУ «Минский НПЦ ХТиГ»). Приготовление ПОРФТ аллогенной осуществляли в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий (РНПЦ ТМБ) из компонента крови – концентрата тромбоцитов, заготовленного от здоровых доноров крови.

Плазму, обогащенную ростовыми факторами тромбоцитов, (ПОРФТ) получали от пациентов с ХИНК из концентрата тромбоцитов (КТ) в условиях отделения переливания крови ГУ «Минский НПЦ ХТиГ».

Плазму, обогащенную растворимыми факторами тромбоцитов, аллогенную (ПОРФТ аллогенную) получали в РНПЦ ТМБ Министерства

здравоохранения Республики Беларусь. КТ для дальнейшего приготовления ПОРФТ аллогенной получали из отделения хранения и распределения продуктов крови РНПЦ ТМБ.

С целью оценки клинической эффективности оценивали изменение параметров длина безболевого ходьбы, значение лодыжечно-плечевого индекса, линейной скорости кровотока, стадию заболевания, а также субъективного показателя качество жизни, оцениваемого самим пациентом.

**Результаты и их обсуждение.** Применение ПОРФТ аллогенной проводилось на 3 клинических базах, что привнесло значительное разнообразие значений изучаемых показателей. Повышение планки возраста пациентов, включаемых в исследование с 65 до 70 лет по сравнению с ПОРФТ аутологичной также влиял на разнообразие значений показателей пациентов, связанных с заболеванием.

Включение в комплексное лечение аллогенной ПОРФТ позволило достоверно увеличить ДБХ в 1,6 раза в сравнении с исходными значениями (с 100 [59; 198] м до 157,5 [100; 303] м, при  $p < 0,0001$ ), в группе сравнения этот показатель не изменился (109 [78; 240] и 104 [90; 200], соответственно, при  $p = 0,8$ ). При оценке частоты положительных ответов на лечение (включая сохранение через 3 месяца исходного уровня показателя) выявлена значительное повышение в группе пациентов, получавшим ПОРФТ аллогенную, по сравнению с пациентами, не получавшими биотерапию (39 из 41 и 13 из 26 пациентов соответственно,  $\chi^2 = 18,64$ ;  $p < 0,0001$ ). Увеличение дистанции безболевого ходьбы на 50% наблюдалось у 16 из 41 пациента, получавших ПОРФТ аллогенную, и у 1 из 26 пациента контрольной группы, не получавших ПОРФТ аллогенную ( $\chi^2 = 0,8$ ;  $p = 0,37$ ). Увеличение дистанции безболевого ходьбы на 20% наблюдалось у 16 из 41 пациента, получавших ПОРФТ аллогенную, и у 1 из 26 пациента контрольной группы, не получавших ПОРФТ аллогенную ( $\chi^2 = 10,4$ ;  $p = 0,0013$ ).

Значения показателя ЛПИ при сравнении групп пациентов с ХИНК, получавших ПОРФТ аллогенную, увеличились в 1,1 раза и составили соответственно 0,64 [0,5; 0,78] на начало лечения и 0,71 [0,59; 0,83] ( $p = 0,004$ ) через 3 месяца наблюдения. У пациентов группы контроля изменений не произошло – 0,75 [0,64; 0,88] и 0,77 [0,66; 0,9] ( $p = 0,8$ ) соответственно. При этом частота пациентов, ответивших на терапию ПОРФТ аллогенной, составило 31 из 41, в то время как в группе контроля ответ на терапию выявлен у 11 из 26 пациентов ( $\chi^2 = 7,54$ ;  $p = 0,006$ ). Увеличение показателя ЛПИ на 50% наблюдалось у 4 из 41 пациентов, получавших терапию ПОРФТ аллогенной, и у 1 из 26 пациентов контрольной группы ( $\chi^2 = 0,37$ ;  $p = 0,8$ ). Увеличение показателя ЛПИ на 20% наблюдалось у 11 из 41 пациентов, получавших терапию ПОРФТ аллогенной, и у 3 из 26 пациентов контрольной группы ( $\chi^2 = 2,25$ ;  $p = 0,13$ ).

Значение показателя линейной скорости кровотока пациентов с ХИНК, включенных в клинические испытания, также значительно различались в зависимости от клинической базы исследования и составляли в среднем 24 [18;

38] мм/сек на начало лечения и 34,5 [24; 50] мм/сек через 3 месяца наблюдения в группе пациентов, получавших ПОФРТ аллогенную с ростом в 1,4 раза ( $p=0,0001$ ). В группе контроля этот показатель достоверно не изменялся соответственно 28,5 [20; 51] мм/сек и 32,5 [20; 45] мм/сек ( $p=0,7$ ). При этом частота встречаемости пациентов, ответивших на терапию ПОРФТ аллогенной, составило 30 из 39, в то время как в группе контроля – 16 из 26 ( $\chi^2 = 1,78$ ;  $p=0,18$ ). Увеличение показателя линейной скорости кровотока на 50% наблюдалось у 10 из 39 пациентов, получавших терапию ПОРФТ аллогенной, и у 3 из 26 пациентов контрольной группы ( $\chi^2 = 1,947$ ;  $p=0,16$ ).

Оценка клинического статуса по шкале Rutherford у пациентов с ХИНК показало, что повышение через 3 месяца лечения показателя наблюдалось у 24 из 40 пациентов, получавших ПОРФТ аллогенную, и у 5 из 26 пациентов, не получавших ПОРФТ ( $\chi^2=10,63$ ;  $p=0,001$ ).

Нами также отмечено, что при лечении пациентов с ХИНК через 3 месяца наблюдения отмечено изменение (уменьшение) стадии заболевания (чаще с ПБ до ПА) у 7 из 41 пациентов, получавших лечение с использованием ПОРФТ аллогенной, но было без изменения – в группе контроля ( $\chi^2=4,96$ ;  $p=0,026$ ).

Оценка качества жизни с использованием опросника EuroQoL-5D-3L показала, что у пациентов с ХИНК она увеличилась в процессе лечения. В группе пациентов с ХИНК, получавших терапию с использованием ПОРФТ аллогенной, значение показателя составило  $56,243 \pm 2,238$  на начало лечения и  $65,219 \pm 2,357$  через 3 месяца после проведенной терапии ( $p=0,007$ ). В группе контроля значение показателя у пациентов, не получавших ПОРФТ, значения показателя составляло  $64,432 \pm 2,171$  до начала лечения и  $63,846 \pm 1,846$  через 3 месяца наблюдения ( $p=0,84$ ). При этом частота пациентов, ответивших на терапию с применением ПОРФТ аллогенной, составило 39 из 41, в то время как в группе контроля – 16 из 26 ( $\chi^2=12,2$ ;  $p=0,0005$ ). Увеличение показателя оценки качества жизни с использованием опросника EuroQoL-5D-3L на 50% наблюдалось у 4 из 41 пациентов, получавших терапию ПОРФТ аллогенной, и ни у одного из 26 пациентов контрольной группы ( $\chi^2=2,7$ ;  $p=0,1$ ). Увеличение показателя на 20% наблюдалось у 16 из 41 пациентов, получавших терапию с применением ПОРФТ аллогенной, и только у 1 из 26 пациентов контрольной группы ( $\chi^2 = 10,4$ ;  $p=0,0013$ ). Полученные клинические данные стали основой для подготовки и написанию инструкции по применению метода оказания медицинской помощи «Метод лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов» (рег. № 101-0918 от 14 декабря 2018г.).

**Выводы.** Установлена безопасность и высокая клиническая эффективность применения ПОРФТ аутологичной и аллогенной в комплексной терапии пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с ХАН Па и Пб стадиями заболевания по отобранному объективным критериям оценки.