

Количественная оценка состояния сосудистого русла у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне применения методики терапевтического ангиогенеза

И.И. Кательницкий, И.И. Кательницкий

Ростовский государственный медицинский университет

Quantitative evaluation of the volume of the vascular bed in patients atherosclerotic lesions of lower extremities against therapeutic angiogenesis

I.I. Katelnitsky, I.I. Katelnitsky

Rostov State Medical University

Представлены результаты лечения 6 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с использованием методов терапевтического ангиогенеза, а именно – использования генного индуктора роста сосудов – препарата «Неоваскулген». Срок наблюдения составил более трех месяцев.

С помощью оригинальной методики сцинтиграфии путем внутриаартериального введения фосфатного комплекса Tc-пирфотех дана количественная оценка капиллярной сети конечностей до начала лечения, а также через 1 и 3 месяца после введения «Неоваскулгена».

Показано, что наибольший прирост объема сосудистого русла достигнут в мышцах голени в местах введения препарата.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, терапевтический ангиогенез, ангиосцинтиграфия, Неоваскулген.

Лечение больных облитерирующим атеросклерозом на стадии критической ишемии представляет сложную проблему из-за вовлечения в процесс артерий голени. Хирургические реваскуляризации при таких поражениях сопровождаются значительной долей неудач и зачастую заканчиваются ампутациями конечностей [1, 2]. Высокое периферическое сопротивление, обусловленное снижением количества функционирующих микрососудов, является одним из основных препятствий для нормализации кровотока на фоне лечения.

Одним из способов решения этой проблемы является терапевтический ангиогенез, в частности методы генной индукции роста сосудов в ишемизированных тканях [3–5]. Первые результаты применения отечественного препарата «Неоваскулген», опубликованные в 2012 г., показали клиническую эффективность и безопасность [6]. Однако, в настоящее время не имеется точной количественной оценки состояния микрососудистого русла в процессе неоангиогенеза.

Цель исследования: количественно оценить объем микрососудистого русла (перфузию на уровне микроциркуляции) нижних конечностей в малой группе больных атеросклерозом с окклюзированными артериями голени в процессе лечения препаратом «Неоваскулген» в режиме монотерапии.

e-mail: katelnizkji@mail.ru

Results of treatment of 6 patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities by way of therapeutic angiogenesis – namely, the use of genngi inducer of vascular growth of the drug «Neovaskulgen». The follow-up of more than three months.

An original procedure scintigraphy by intra-arterial injection of Tc-phosphate complex pirfoteh quantify the capillary network of limbs prior to treatment and at 1 and 3 months after the introduction of the «Neovaskulgena».

It is shown that the largest increase in the volume of the vascular bed made in the legs in place of the drug.

Key words: atherosclerosis, therapeutic angiogenesis, angioscintigraphy, Neovaskulgen.

Материал и методы

В исследование включено 6 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий голени. Причем, лечение проходили больные с односторонним поражением конечностей, достигшим критической степени ишемии (III и IV ст. по классификации А.В. Покровского – Фонтейна) и с проходимыми сосудами на второй конечности (стенозы артерий не достигали гемодинамической значимости) для сравнительной оценки результатов лечения. Комплекс обследования включал в себя расспрос, объективное физикальное исследование, оценку длины безболевого ходьбы, а также анализ состояния магистрального кровотока с помощью ультразвукового исследования, прямой ангиографии. О состоянии тканевого кровотока судили с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Перфузию через микрососудистое русло конечностей оценивали радионуклидной сцинтиграфией после внутриаартериального введения фосфатного комплекса Tc-пирфотех-макроагрегат. Размеры данного комплекса (10–30 мкм) превышают диаметр капилляров, поэтому после внутриаартериального введения он задерживается в данном звене микроциркуляторного русла до 6 часов и по количеству радиофармпрепарата в той или иной анатомической области возможно судить о количестве проходимых микрососудов. Результаты фиксировали на счетчике

и оценивали по количеству импульсов в 1 кубическом сантиметре тканей.

Исследования выполняли до начала лечения, через 1 и через 3 месяца после курса лечения препаратом. Курс соответствовал предписанному в Инструкции по медицинскому применению препарата.

Результаты обработаны на персональном компьютере IBM PC/AT при помощи стандартного пакета программ Microsoft Excel-2000, программы для обработки статистических материалов «Статистика Б».

Результаты и обсуждение

Клинически у всех пациентов отмечена положительная динамика. У двоих пациентов исчезли боли в покое и связанное с ними нарушение сна, при этом исходно боли в икроножных мышцах при физической нагрузке появлялись при прохождении 10–20 м. У четырех пациентов через 3 мес. дистанция безболезненной ходьбы увеличилась с 10–20 м до 150 м. Также у четверых больных отмечены потепление стопы и уменьшение гиперемии кожных покровов, что свидетельствовало о регрессе ишемии нижних конечностей.

Кроме того, у всех пациентов констатировано уменьшение парестезии, что позволило увеличить объем движений и качество жизни.

При ангиографии в момент включения в исследование во всех наблюдениях выявлены окклюзии артерий бедра и голени. Тканевой кровоток был резко снижен по сравнению с контрлатеральной конечностью.

При ангиосцинтиграфии исходно отмечено резкое снижение концентрации радиофармпрепарата на пораженной конечности. Наиболее выраженное уменьшение числа импульсов отмечено на голени пораженной конечности – $392 \pm 12,6$. Однако и на бедре концентрация радиофармпрепарата уменьшалась по сравнению со здоровой конечностью больше чем в два раза ($-57,1 \pm 6,7\%$) (табл. 1).

Наиболее активное влияние препарата достигнуто в месте непосредственного введения. Так, уже через 1 месяц после окончания лечения количество импульсов увеличилось с $392 \pm 12,6$ до $965 \pm 31,4$, а через 3 мес. они выросли до $5466 \pm 87,8$, при этом на противоположной голени активность практически не менялась (см. табл. 1).

Таблица 1. Результаты ангиосцинтиграфии через 1 и 3 мес. после курса лечения

Уровень измерения	Кол-во импульсов до лечения	Кол-во импульсов через 1 мес. после курса лечения	Кол-во импульсов через 3 мес. после курса лечения	Динамика через 1 мес.	Динамика через 3 мес.
Бедро пораженной конечности	$608 \pm 41,7$	$1246 \pm 53,2$	$1990 \pm 88,4$	$+638 \pm 36,2$	$+1382 \pm 81,3$
Бедро «здоровой» конечности	$1418 \pm 83,2$	$1548 \pm 67,8$	$1454 \pm 69,9$		
Бедро пораженной – бедро «здоровой» конечности (%)	$-57,1 \pm 6,7\%$	$-19,5 \pm 3,4\%$	$+26,9 \pm 4,7\%$	$37,6 \pm 5,3\%$	$84 \pm 6,1\%$
Голень пораженной конечности	$392 \pm 12,6$	$965 \pm 31,4$	$5466 \pm 87,8$	$+573 \pm 28,9$	$+507 \pm 213,2$
Голень «здоровой» конечности	$1084 \pm 31,3$	$1242 \pm 39,5$	$1150 \pm 128,8$		
Голень пораженной – голень «здоровой» конечности (в)	$-63,8\%$	$-22,3 \pm 5,3\%$	$+79,1 \pm 14,6\%$	$41,5 \pm 5,6\%$	$142,9 \pm 6,2\%$

Таким образом, прирост активности, а следовательно и количества функционирующих капилляров через месяц составил $41,5 \pm 5,6\%$, а к 3 мес. он достиг $142,9 \pm 6,2\%$. По сравнению с противоположной конечностью на пораженной стороне через 1 месяц после лечения отмечается существенное снижение на $22,3 \pm 5,3\%$ активности, а через 3 мес. она уже превышает относительно здоровую на $79,1 \pm 14,6\%$.

Аналогичная тенденция отмечена и в сосудистом русле бедер. При исходном снижении активности до $57,1 \pm 6,7\%$ она остается сниженной и к месячному сроку наблюдений ($-19,5 \pm 3,4\%$). Однако через 3 мес. получено превышение активности на противоположной конечности на $26,9 \pm 4,7\%$. Таким образом, имеется прирост сосудистого русла и на бедре, однако он не так выражен как на голени.

Динамическое наблюдение за пациентами, получившими курс лечения «Неоваскулгеном», подтверждает клиническую эффективность препарата у пациентов с нарушениями кровотока на уровне бедер

и голени. Наибольший прирост микрососудистого русла достигнут в месте введения препарата, однако отмечен значительный прирост и на уровне бедра. Это позволяет говорить о тропности препарата к ишемизированным тканям. Данные радионуклидных исследований напрямую коррелируют с достигнутым клиническим эффектом и позволяют говорить не только о количественном увеличении кровеносных микрососудов, но и о улучшении коллатерального кровоснабжения. Это подтверждается и данными лазердупплерфлоуметрии по увеличению тканевого кровотока на стопе через 3 мес. (табл. 2).

Таким образом, следует заключить, что изменение объема микроциркуляторного русла у пациентов на фоне применения препарата «Неоваскулген», оцененное с помощью объективной методики ангиосцинтиграфии с внутриаартериальным введением макроагрегатного радиофармпрепарата, объективно свидетельствует о его эффективности у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Таблица 2. Данные прироста кровотока, оцененные лазерной доплеровской флоуметрией через 3 мес. после применения препарата для терапевтического ангиогенеза (% от исходного)

Уровень поражения	III степень ишемии	IV степень ишемии
Аорто-подвздошный сегмент	0	0
Бедренно-подколенный сегмент	87,5	130
Артерии голени	123	250

Литература:

1. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 33: S1–70.

2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. 2013: 74.

3. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. М.: Медицина; 2004: 488.

4. Isner J.M., Walsh K., Symes J. et al. Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1995; 91: 2687–92.

5. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В. и др. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний. *Ангиология и сосудистая*

хирургия 2011; 17(2): 145–54.

6. Gupta R., Tongers J., Losordo D.W. Human Studies of Angiogenic Gene Therapy. *Circ. Res.* 2009; 105: 724–36.

7. 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.

8. Лишмакова Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск; 2004: 390.

9. Эпштейн Н.Б. Анализ диагностических радиофармацевтических препаратов с технецием-99m. Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. 2008: 44.

Поступила 16.10.2013