

## 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 внутриартериального 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](mailto: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 gennogi 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 внутриартериального введения фосфатного комплекса Tc-пирфотех-макроагрегат. Размеры данного комплекса (10–30 мкм) превышают диаметр капилляров, поэтому после внутриартериального 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