

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.В. Попов, В.А. Егоров

МУЗ Городская клиническая больница №12, г. Новосибирск

THE POSSIBLE APPLICATION OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES LIMBS

V.V Popov, V.A. Egorov

Municipal health care institution «City Clinical hospital №12», Novosibirsk

В статье приведены доводы поиска новых методов лечения облитерирующего атеросклероза, основанных на стимуляции ангиогенеза, обоснована актуальность улучшения результатов лечения больных, оперированных по поводу хронической артериальной ишемии нижних конечностей. Изложен собственный опыт применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у больных, страдающих облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Приведены данные, свидетельствующие о положительных результатах данного способа лечения.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей.

Reasons of search of new methods of treatment of obliterating atherosclerosis, based on stimulation of angiogenesis are resulted in the article; actuality of improvement of treatment results of patients with operated lower extremities concerning a chronic arterial ischemia is grounded. Own experience of application of granulocyte colony-stimulating factor for patients, sufferings from obliterating atherosclerosis of lower extremities is expounded. Information, testifying to the positive results of this method of treatment, is resulted.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor, chronic arterial ischemia, obliterating atherosclerosis of lower extremities.

Введение

Определение атеросклероза достаточно продолжительно было связано с понятием “болезнь цивилизации”. Сегодня является доказанной непосредственная связь возникновения этого заболевания с образом жизни. Ярким подтверждением этому тезису являются многочисленные исследования и положительные тенденции в заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в странах Запада и Северной Америки. Противоположная картина наблюдается в России, где отмечается высокий уровень заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями на почве атеросклероза. Рост числа фатальных осложнений атеросклероза остается одной из самых актуальных и нерешенных задач медико-биологической науки.

Важным социально-экономическим моментом является высокий уровень смертности от осложнений атеросклероза и инвалидизации, сложность и длительность лечения, связанные с этим высокие материальные затраты общества. Частота облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей увеличивается с возрастом. В возрастной группе от 40 до 59 лет данный показатель составляет 25 на 1000 населения, а у лиц старше 70 лет увеличивается почти в 10 раз. Прогрессирование облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей служит причиной ранней инвалидизации не менее трети больных, а каждый десятый из них подвергается ампутации конечностей [3].

При облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей пациенты испытывают различные ощущения – от изнурительного чувства дискомфорта в покое до выраженного болевого синдрома, ночных судорог; при этом боли усиливаются в положении лежа, при длительной ходьбе.

Ишемия тканей приводит к трофическим нарушениям, возникают длительно незаживающие раны, трофические язвы, гангрена тканей конечностей. Частота встречаемости критической ишемии тканей нижних конечностей вследствие поражения дистального артериального русла достаточно велика и составляет по данным литературы до 27% больных [6, 11].

Успехи оперативного лечения атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов в последние десятилетия несомненны: разрабатываются и внедряются новые реваскуляризирующие операции, совершенствуется техника сосудистых операций и анестезиологическое пособие. Это привело к улучшению ближайших послеоперационных результатов лечения, снижению частоты интраоперационных осложнений и ранней послеоперационной летальности [11]. Задачей хирургического вмешательства у больных с критической ишемией является не только попытка восстановления магистрального артериального кровотока и сохранение жизнеспособности конечности, но и улучшение кровообращения в ней с целью снижения уровня ампутации, что позволяет повысить качество жизни пациентов в последующем.

В настоящее время в хирургическом сообществе предпочитают выполнение прямых реваскуляризирующих операций, заключающихся в протезировании или шунтировании пораженного участка [1, 3, 11]. Принято оценивать результаты реваскуляризирующих операций как хорошие при купировании симптомов критической ишемии нижних конечностей, переходе во IIБ стадию хронической артериальной ишемии, сохранении не только конечности, но и ее функции, приросте лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) на 0,2–0,3; как удовлетворительные при сохранении конечности с ампутацией части стопы или одного или нескольких пальцев стопы, а также при утрате опорной функции конечности, прирост ЛПИ на 0,1–0,2; как неудовлетворительные при выполнении ампутации нижней конечности на уровне верхней трети бедра [1, 5].

В большинстве случаев именно артериальные реконструкции позволяют сохранить конечность. Однако в целом статистику результатов хирургического лечения при критической ишемии нижних конечностей сегодня нельзя признать удовлетворительной, поскольку перо-перационная летальность достигает 12%, частота больших ампутаций – 10–21,5% [6].

Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей при атеросклерозе является развитие реокклюзий в реконструированных сосудистых бассейнах [1]. Наиболее важной в генезе ранних реокклюзий у больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей общепризнанна роль высокого периферического сосудистого сопротивления, в частности, низких функциональных возможностей сосудов микроциркуляторного русла, а также нарушений системы гемостаза при атеросклерозе [1, 3, 14].

Ведущей причиной поздних реокклюзий является прогрессирование атеросклеротического процесса. При этом тяжесть состояния больных определяется не только развитием стенозов и окклюзии в ранее реконструированных сосудистых бассейнах, но и системным характером атеросклеротического процесса. Согласно данным литературы, в отдаленные сроки после операции конечность удается сохранить у 60–83% больных через 3 года после реконструктивной операции, у 58–73% – через 5 и всего лишь у 35–40% – через 10 лет. После выполнения хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость больных не превышает 57–78%, 10-летняя – 30–65% [11, 14]. Одной из основных причин снижения продолжительности жизни является наличие хронических сопутствующих заболеваний и, в частности, распространенного в подавляющем большинстве случаев генерализованного характера поражения атеросклерозом каротидного и коронарного артериальных бассейнов [11].

Поиск путей улучшения отдаленных результатов реваскуляризирующих операций является актуальной задачей современной сердечно-сосудистой хирургии. Помимо совершенствования схем медикаментозной терапии у больных, оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей, постоянно идет поиск новых методов коррекции прогрессирующего атеросклеротического процесса. Так, ряд авторов предлагает с целью мак-

симальной реваскуляризации нижних конечностей наряду с реконструктивными операциями на сосудах одновременно выполнять реваскуляризирующие остеотомии костей как операцию “оттока” (т.е. одновременное проведение прямой и не прямой реваскуляризации нижних конечностей), другие исследователи в качестве дополнительного метода влияния на сосудистую систему рекомендуют выполнение поясничной симпатэктомии [1, 3].

В последние 5 лет также появились сообщения об успешной реализации идеи клеточной трансплантации для лечения ишемии нижних конечностей. Выявлено, что трансплантация стволовых клеток способствует восстановлению кровотока в ишемизированных органах и тканях, выраженному антиатеросклеротическому эффекту, что проявляется в снижении сывороточного уровня атерогенных липопротеинов, ответственных за развитие атеросклеротического поражения сосудов, образованию новой сосудистой ткани, восстановлению поврежденных органов. Особо подчеркивается, что лечение стволовыми клетками дает положительные результаты и в тех случаях, когда стандартное лечение неэффективно [17]. Ограниченность применения метода в клинической практике в значительной степени сопряжена с финансовыми и бюрократическими затруднениями.

Недавние исследования показали, что при различных ишемических состояниях отмечается миграция аутологичных стволовых клеток из костного мозга в ответ на выброс в ишемизированных тканях некоторых цитокинов – гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и фактора роста стволовых клеток (SCF) [8]. Данные факторы, в особенности Г-КСФ, являются активаторами гемопоэза и способствуют мобилизации стволовых клеток из костного мозга. Именно Г-КСФ применяется при пересадках костного мозга в гематологии. Воздействие Г-КСФ на костный мозг реципиента приводит к увеличению выброса в периферическую кровь CD34+-клеток, гемопоэтических стволовых клеток и CD133+-клеток-предшественников эндотелия [7].

К настоящему моменту накоплен некоторый опыт применения факторов мобилизации стволовых клеток при таком частном варианте ишемического состояния, как инфаркт миокарда [4, 15]. Результаты исследований противоречивы – так, применение SCF и G-CSF в терапии экспериментального инфаркта миокарда у мышей выявило улучшение состояния миокарда как методами гистологического анализа, так и при использовании функциональных тестов [12]. Применение данных факторов у приматов не выявило изменений размеров зоны инфаркта [10]. Циркулирующие стволовые клетки приматов участвовали только в формировании сосудов, не способствуя репарации кардиомиоцитов. Полученные экспериментальные данные позволили исследователям начать клинические испытания данного метода [9, 13]. Результаты, полученные в клинике, также свидетельствуют скорее об улучшении васкуляризации зоны ишемизированного миокарда, нежели о восстановлении функции мышечной ткани.

Наиболее изученным и часто применяемым в клинике гранулоцитарным колониестимулирующим фактором является рекомбинантный препарат Нейпоген (действующее вещество – филграстим, производство компании Ф.Хоффманн-Ля Рош, Лтд.). Первый опыт применения мобилизации эндогенных стволовых клеток с использованием Нейпогена в комплексной схеме терапии ишемической болезни сердца отечественными исследователями позволил выявить категорию пациентов, у которых клинический эффект был наиболее выражен – это пациенты молодого возраста, с умеренной тяжестью ХСН (II ФК) и выраженной лейкоцитарной реакцией на Г-КСФ. Авторы предполагают, что эти факторы и будут определять эффективность Г-КСФ в лечении больных ХСН [2].

Отсутствие в доступных литературных источниках сведений о применении факторов мобилизации стволовых клеток при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей обусловили выбранное нами направление поиска.

Была поставлена задача: разработать протокол мобилизации эндогенных стволовых клеток с использованием рекомбинантного колониестимулирующего гранулоцитарного фактора человека в послеоперационном периоде после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе, оценить его безопасность и эффективность.

Материал и методы

В основу анализа эффективности предлагаемого метода легли истории болезни пациентов с диагнозом облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, поступивших на стационарное лечение по поводу реокклюзий сосудов нижних конечностей, оперированных ранее с выполнением шунтирования на уровне аорто-бедренного или бедренно-подколенного сегментов. Все пациенты были мужского пола с колебаниями возраста в пределах 46 до 54 лет, средний возраст составил $50,2 \pm 2,6$ года.

В ближайшем послеоперационном периоде после выполнения реваскуляризирующих операций пациентам был назначен курс мобилизации аутологичных стволовых клеток крови по стандартной методике, рекомендованной и утвержденной Европейским обществом трансплантации костного мозга.

В качестве колониестимулирующего фактора применен препарат Нейпоген. Препарат назначали в дозировке 10 мкг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 4–5 дней в виде подкожных инъекций.

В основу сравнительной оценки эффективности проводимой терапии легли результаты ультразвукового доплерографического исследования, определение ЛПИ, динамика выраженности явлений ишемии конечности в отдаленном послеоперационном периоде.

Результаты

Проведенный анализ 14 клинических случаев показал отсутствие каких-либо местных или системных ос-

ложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии предлагаемого метода мобилизации аутологичных стволовых клеток на состояние периферического сосудистого сопротивления и функциональные резервы микроциркуляторного русла в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

В качестве примера приведем собственный опыт применения Г-КСФ у двух больных. Больной М-ев, 49 лет, поступил на стационарное лечение в сосудистое отделение МКБ №12 с диагнозом облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; реокклюзия бедренно-подколенного сегмента справа; окклюзия артерий правой голени; ХИНК III. Известно, что мужчина болен облитерирующим атеросклерозом с 2006 г. В 2007 г. было выполнено бедренно-подколенное шунтирование справа. Реокклюзия в 2007 г. В 2008 г. выполнено бедренно-подколенное шунтирование ксенопротезом. Больной Г-ов, 52 лет, поступил на стационарное лечение в сосудистое отделение МКБ №12 с диагнозом облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; окклюзия бедренно-подколенного сегмента справа; окклюзия артерий правой голени; ХИНК III. Страдает облитерирующим атеросклерозом с 2004 г. В 2008 г. было выполнено бедренно-подколенное шунтирование ксенопротезом.

Больным была назначена стандартная антикоагулянтная, дезагрегантная, метаболическая терапия, антибиотикопрофилактика, спазмолитики, физиолечение, а также курс мобилизации эндогенных стволовых клеток Г-КСФ. Послеоперационный период в обоих случаях протекал без осложнений, пациенты были выписаны на 10-е сутки после операции.

Контрольное обследование пациентов в отдаленном послеоперационном периоде проводили через 3 и 6 месяцев. Обследование, выполненное через 3 месяца после операции, выявило, что объемная скорость кровотока по шунту составила 90 и 92% по отношению к данным, зарегистрированным через 1 сутки после операции. Градиент объемного кровотока в обоих случаях отсутствовал.

Через 6 месяцев после реконструктивной операции у обоих пациентов степень артериальной ишемии соответствовала IIa стадии согласно классификации А.В. Покровского. Скорость объемного кровотока по шунту зарегистрирована на уровне 92 и 93,9% по отношению к данным, полученным непосредственно после операции. Прирост лодыжечно-плечевого индекса составил 0,4–0,5.

Таким образом, на фоне применения фармакологической стимуляции мобилизации эндогенных стволовых клеток в раннем послеоперационном периоде после артериальных реконструкций при облитерирующем атеросклерозе отдаленные результаты фиксируют сохранение объемного кровотока в артериях нижних конечностей на высоком уровне, что может косвенно свидетельствовать о компенсации периферического сосудистого сопротивления и сохранении функциональных резервов микроциркуляторного русла.

Выводы: применение фармакологической стимуляции мобилизации эндогенных стволовых клеток в послеоперационном периоде после бедренно-подколенного шунтирования у больных с облитерирующим атеросклерозом

зом в отдаленные сроки после операции обеспечивает сохранение объемного кровотока в артериях нижних конечностей на высоком уровне.

Использование мобилизации аутологических стволовых клеток с целью стимуляции ангиогенеза у пациентов, оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей, представляется перспективным направлением комплексной коррекции состояния микроциркуляторного русла при облитерирующем атеросклерозе и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Комбинированные реваскуляризации нижних конечностей у больных с критической ишемией / Ю.А. Буров, А.Н. Москаленко, В.А. Гаврилов [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хирургия*. – 2000. – Т. 6, №4. – С. 86–89.
2. Кругляков П.В., Соколова И.Б., Полинцев Д.Г. Клеточная терапия инфаркта миокарда // *Цитология*. – 2008. – №6. – С. 521–527.
3. Состояние кровообращения в нижних конечностях при стимуляции кровоснабжения у больных облитерирующим эндартериитом и атеросклерозом / А.А. Свешников, А.А. Ларионов, В.С. Бунов [и др.] // *Гений ортопедии*. – 2000. – №2. – С. 68–73.
4. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment / S. Minatoguchi, G. Takemura, X.H. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2572–2580.
5. Akishita M., Ouchi Y. Atherosclerosis // *Nippon Rinsho*. – 2006. Vol. 64, Suppl 4. – P. 381–386.
6. Moreno P.R., Sanz J., Fuster V. Atherosclerosis // *Curr. Mol. Med*. – 2006. – Vol.6, №5. – P. 437–438.
7. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 410. – P. 701–705.
8. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization / M. Ohtsuka, H. Takano, Y. Zou [et al.] // *FASEB*. – 2004. – Vol.18. – P. 851–853.
9. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial / H.J. Kang, H.S. Kim, S.Y. Zhang [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol.363. – P. 751–756.
10. Influence of mobilized stem cells on myocardial infarct repair in a nonhuman primate model / F. Norol, P. Merlet, R. Isnard [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol.102. – P. 4361–4368.
11. JAMA patient page. Peripheral arterial disease / L.M. Stevens, C. Lymn, R.M. Glass // *J.A.M.A.* – 2006. – Vol.295, №5. – P. 584.
12. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol.98. – P. 10344–10349.
13. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease / J.M. Hill, M.A. Syed, A.E. Arai [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol.46. – P. 1643–1648.
14. Peripheral arterial disease versus other localizations of vascular disease: the ATTEST study / J. Blacher, P. Cacoub, F. Luizy [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol.44, №2. – P. 314–318.
15. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor / H. Ince, M. Petzsch, H.D. Kleine [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol.112. – P. 3097–3106.
16. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure / E.C. Perin, H.F. Dohmann, R. Borojevic // *Circulation*. – 2003. – Vol.107, №18. – P. 2294–2302.
17. Teiji O. Treatment for limb ulcer with severe ischemia: therapeutic angiogenesis by autologous transplantation of bone-marrow // *Wound Repair Regen.* – 2004. – Vol.12, №1. – P. A5.

Поступила 10.11. 2009