

На правах рукописи

Демидова Ольга Александровна

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
СТИМУЛЯТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА.**

Сердечно-сосудистая хирургия – 14.00.44,
Кардиология – 14.00.06.

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2005

Диссертационная работа выполнена в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Академик РАМН Л.А. Бокерия,
Доктор медицинских наук В.С. Аракелян.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН
А.В. Гавриленко,

Доктор медицинских наук, профессор Т.Г. Никитина.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН.

Защита диссертации состоится «26» мая 2006 года в «14» часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублёвское шоссе, 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «26» апреля 2006 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук _____ Д.Ш. Газизова

Актуальность темы.

Лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей остается одной из центральных в ангиохирургии вследствие широкой распространённости данной патологии, неуклонно прогрессирующего течения, высокой степени инвалидизации, значительного веса в структуре летальности (Савельев В.С., Кошкин В.М., 1997). Одним из основных методов лечения окклюзионного поражения артерий нижних конечностей продолжает оставаться хирургический. В настоящее время рекомендуемым стандартом при синдроме Лериша считается аорто-бедренное бифуркационное шунтирование (АББШ), так как данный вид реконструкции приводит к относительно лучшим и надежным ближайшим и отдаленным результатам (Азарян А.С., 2004). АББШ применяется в большинстве случаев у больных с распространенным поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента и/или тяжелой перемежающейся хромотой (2Б степень ишемии) и критической ишемией нижних конечностей (3-4 степень) (Бурлева Е.П., 2003; Азарян А.С., 2004). Тяжелая ишемия развивается, как правило, на фоне поражения дистального сосудистого русла, и в 80% случаев характеризуется сочетанием нескольких сегментов (Дудкин Б.П., Крейндин Ю.З., Кротовский А.Г. и др., 1997). Одним из достаточно широко распространенных вмешательств у больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) является переключение кровотока на глубокую артерию бедра (ГБА), которая по существу представляет собой «мост», переброшенный между двумя группами коллатералей: исходящих из системы подвздошных артерий и системы подколенной артерии. При развитых коллатералях у 87% больных в отдаленные

сроки после аорто-глубокобедренного шунтирования фиксируются хорошие результаты, которые не отличаются от результатов, полученных у больных с проходимым бедренно-подколенным сегментом (Prendiville E.J., Burke P.E., Colgan M.P. et al., 1992). По причине анатомо-функциональной недостаточности коллатерального бассейна ГБА, недостаточного диаметра (менее 4 мм) или короткого её ствола восстановление кровотока по ГБА может быть неадекватным (Blewster D.C., Meier G., Darling C. et al., 1987). Необходимость в проведении дистального шунтирования по данным Blester et al. (1982) возникает у 21-25% больных, которым проводится реконструкция аорто-подвздошно-бедренного сегмента. Но из-за распространенности окклюзионно-стенотического процесса, неоперабельного поражения дистального сосудистого русла, тяжелой сопутствующей патологии «многоэтажные» реконструктивные операции могут оказаться неприемлимыми (Кохан Е.П., Пинчук О.В., 1995).

В помощь данной глобальной проблеме в последние 30 лет целью многих исследований стало изучение возможности улучшения кровообращения нижних конечностей путем стимуляции ангиогенеза – процесса развития капиллярной сети от уже существующих сосудов. Так как эндогенной экспрессии проангиогенных факторов при длительной ишемии, как правило, бывает недостаточно для развития коллатеральных сосудов, необходима экзогенная стимуляция, что и является задачей терапевтического ангиогенеза (Бокерия Л.А., Еремеева М.В., 2000). Успешные доклинические исследования и многообещающие результаты клинических испытаний создали основу для серьезных надежд на то, что ангиогенез станет ещё одним перспективным

направлением в лечение хронической ишемии нижних конечностей как самостоятельный метод и в сочетании с другими методиками.

Цель диссертационной работы: улучшение результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей путем стимуляции ангиогенеза при помощи аутологичных клеток-предшественников эндотелиобластов CD 133+ или «Ангиостимулина» – гена сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF₁₆₅.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработка показаний для использования стимуляторов ангиогенеза.
2. Изучение эффективности применения стимуляторов ангиогенеза в динамике в течение 6 месяцев у пациентов с дистальным поражением артерий нижних конечностей при однократном изолированном их введении.
3. Сравнение результатов применения разных видов стимуляторов (аутологичных клеток-предшественников и гена сосудисто-эндотелиального фактора роста).
4. Сравнение разных способов введения стимулятора (внутриартериальный в магистральную артерию проксимальнее зоны окклюзии и внутримышечный обкалыванием икроножной мышцы), выбор оптимального способа.
5. Изучение влияния возраста и исходной степени ХИНК на результаты применения стимуляторов ангиогенеза.

Научная новизна диссертации заключается в том, что в настоящем исследовании разработаны чёткие показания для использования стимуляторов

ангиогенеза. Изучена их эффективность в течение 6 месяцев у пациентов при однократном изолированном введении стимулятора. Впервые в мире проведено сравнение эффективности разных видов стимуляторов (генного препарата сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF165 и аутологичных клеток-предшественников эндотелиобластов CD 133+) и разных способов введения стимулятора.

Практическая значимость: Данная работа позволяет сделать шаг вперед по освоению нового метода лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей – терапевтического ангиогенеза. Доказательно обосновано использование различных видов стимуляторов ангиогенеза и способов их введения.

Результаты проведенного исследования, выводы и сформулированные практические рекомендации используются в практической работе отделения хирургического лечения артериальной патологии НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.

Апробация работы: Материал и основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

1. Седьмой ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 25-27 мая 2003 г.).
2. Восьмой ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 16-18 мая 2004 г.).
3. Десятым Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 10-13 ноября 2004 г.).

4. Второй Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии (Москва, 2-4 февраля 2005 г.).

5. Девятой ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 15-17 мая 2005 г.).

Публикации: Основные положения работы отражены в 12 печатных работах в центральных медицинских журналах, материалах конференций и съездов (из них 2 статьи).

Объем и структура работы: Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (всего 132 источника литературы, 78 из них – иностранные) и приложения. Работа содержит 5 диаграмм, 23 рисунка и 28 таблиц.

Содержание работы.

Хирургическая активность специализированных хирургических клиник России при лечении окклюзионных поражений брюшной аорты и артерий нижних конечностей согласно статистике составляет 12-14% от всех вмешательств на артериальной системе (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2002). В отделении хирургического лечения артериальной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в течение последних пяти лет реконструктивные хирургические операции на терминальной аорте и артериях нижних конечностей по поводу окклюзионно-стенотического поражения произведено 151 пациенту. Мужчины составили 93,4 %, женщины – 6,6 %. Средний возраст

пациентов составил 56,8±8,9 года. Способ реваскуляризации конечности избирался в зависимости от состояния артерий дистального русла.

Большая часть пациентов предъявляла жалобы на перемежающуюся хромоту до 200 метров – 85 человек (56,3 %), критическая ишемия диагностирована у 62 пациентов (41,1 %) по классификации Покровского-Фонтейна. При критической ишемии встечаемость многоэтажных поражений в 6 раз выше (80 %), чем одноэтажных, что в значительной степени повлияло на исход лечения. При длительности хронической ишемии нижних конечностей более 5 лет отмечено преобладание критической ишемии (53 %), что снизило вероятность получения значительного клинического улучшения (+3 по Рутерфорду) в 6 раз (только 20 %), чем при давности анамнеза менее 5 лет. При проведении повторных вмешательств вероятность получения значительного улучшения уменьшается, а ухудшения – возрастает. Согласно схеме оценки состояния путей оттока, предложенной R. Rutherford, принятой Российским консенсусом в 2001 году хорошее состояние путей оттока установлено только у 53 пациентов (35,1 %), а удовлетворительное и плохое – у 38 (25,2 %) и 60 (39,7 %) соответственно. При хорошем состоянии путей оттока возможность достижения значительного улучшения достоверно выше (85 %), чем при удовлетворительном (11 %) и плохом (4 %).

При «многоэтажном» поражении артерий нижних конечностей благоприятнее результаты полной реваскуляризации артериального русла конечности (с использованием 2-х этажных реконструкций при окклюзии поверхностной бедренной артерии); при коррекции же изолированно бедренно-подколенного сегмента во 2 стадии ХИНК – максимальной реваскуляризации, а

при критической ишемии – они сравнимы, поэтому в случае отсутствия достаточных условий для выполнения полной реваскуляризации (тяжелое состояние пациента по сопутствующим заболеваниям, неоперабельность дистального русла) можно ограничиться воздействием на коллатеральное русло (пластика глубокой бедренной артерии, поясничная симпатэктомия).

Все пациенты после операции нуждаются в продолжении консервативной терапии, независимо от исхода хирургического лечения. Больным же с неоперабельным дистальным артериальным и слабым развитием коллатеральных путей кровотока и, соответственно, минимальным улучшением и при отсутствии динамики после операции (24 из 151 человека – 16 %) помимо принятого объема консервативной терапии требуется более интенсивное воздействие на коллатеральное русло глубокой бедренной и подколенной артерий с целью компенсации ишемии нижних конечностей.

В отделении хирургического лечения артериальной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН проведено исследование по применению стимуляторов ангиогенеза (аутологических клеток-предшественников эндотелиобластов CD 133+ и «Ангиостимулина» – генного препарата сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF₁₆₅) при хронической ишемии нижних конечностей. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН совместно с Институтом биологии гена РАН был разработан и получен генный препарат «Ангиостимулин» на основе плазмидной конструкции, содержащей ген VEGF₁₆₅ человека. Препарат прошел токсикологические исследования и рекомендован для применения в клинике. Препарат вводился в дозе 1000 мкг.

Аутологичные мезенхимальные плюрипотентные клетки-предшественники эндотелиобластов, экспрессирующие на поверхности антиген CD 133+, получали из пунктата собственного костного мозга методом магнитной сепарации с помощью магнитных антител CD 133+, CD 34+, CD 45- (Miltenyi Biotec). Клетки выделялись из стандартного объема костного мозга (40 мл), получаемого в амбулаторных условиях при пункции задней бугристости подвздошной кости пациента с помощью одноразовой костно-мозговой иглы за 1-2 дня до введения. Среднее количество вводимых клеток составило 850 тысяч (от 300 тысяч до 1,2 млн.).

Пациенты включались в исследование при соответствии критериям.

Критерии включения в исследование:

- Наличие хронической ишемии нижних конечностей в стадии суб- и декомпенсации (2Б-4 степень по классификации Покровского-Фонтейна).
- Преимущественно одностороннее поражение.
- Полная проходимость проксимального сегмента артерий нижних конечностей исходно или после операции (более 3 месяцев после операции).
- Наличие неоперабельного поражения артерий дистального русла нижних конечностей и/или анатомо-функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока.
- Отсутствие инфузионной терапии в течение 3 месяцев до и во время всего периода исследования (только базовая антиагрегантная терапия).

- Согласие пациента на участие в исследовании (подписание информированного согласия).

Критерий исключения из исследования: наличие онкоанамнеза.

В исследовании приняли участие 25 пациентов. Перед введением стимулятора ангиогенеза более 3 месяцев назад (17,3+/-12,4 месяца) 92 % пациентов первым этапом произведено хирургическое лечение – реконструкция проксимального сегмента. В дальнейшем всем 23 пациентам потребовалось дальнейшее лечение. От хирургического лечения в данной группе пациентов пришлось отказаться, так как при анализе кумулятивного уровня сохранения конечности после операции дистального шунтирования высок риск ампутации конечности, на что пациенты согласия не давали.

Клеточная терапия (введение аутологичных клеток-предшественников эндотелиобластов CD 133+) проведена 10 пациентам (1-ая группа), генная (генный препарат сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF 165) – 15 больным (2-ая группа). Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании составил 58,2+/-11,4 года (от 30 до 76 лет). При определении вида стимулятора учитывался не только возраст, но и тяжесть сопутствующих заболеваний, что может напрямую отразиться на составе костного мозга и потенциале клеток-предшественников (жировое перерождение костного мозга, истощение депо клеток-предшественников) (Rivard A, et al., 1999; Воробьева А.И., 2002). Введение стимулятора ангиогенеза производилось однократно внутриаартериально в магистральную артерию страдающей нижней конечности (5 из 10 пациентов 1-ой группы и 9 из 15 пациентов 2-ой группы) или внутримышечно обкалыванием икроножной мышцы через 4-5 вкола (5 из 10

больных 1-ой группы и 6 из 15 больных 2-ой группы). За время участия в исследовании проводилась только базовая антиагрегантная терапия (препараты и их дозировка не менялись). Контрольное обследование пациенты проходили через 1, 3 и 6 месяцев после введения стимулятора ангиогенеза.

Результаты применения стимуляторов ангиогенеза.

Побочных эффектов после введения стимуляторов ангиогенеза отмечено не было. Полученные данные позволили нам подтвердить безопасность стимуляторов ангиогенеза для пациентов.

При обследовании пациентов через 1 месяц после введения стимулятора клиническое улучшение состояния нижней конечности отмечено в 80 % случаев (минимальное у 16 пациентов (64 %), умеренное – у 4 (16 %)), через 3 месяца – в 100 % случаев ($p < 0,05$). Заживление трофических язв через 1,5-3 месяца наблюдалось в 3 из 6 случаев, положительная динамика со стороны длгонезаживающих послеоперационных ран – также в 3 случаях. Боли в покое регрессировали у 2 из 4 (50 %) пациентов 1-ой группы (через 1 и 3 месяца) и у 5 из 7 пациентов (71 %) 2-ой группы (у 2 – через 1 месяц, у 3 – через 3 месяца).

При раздельном анализе эффект лечения через 1 месяц более выражен у пациентов 1-ой группы ($p < 0,05$) (диаграмма 1 и 2): клиническое улучшение появилось у 90% пациентов 1-ой группы и у 73 % больных 2-ой группы, если во 2-ой группе клиническое улучшение ограничилось минимальным (+1 по Рутерфорду), то в 1-ой в 40 % случаев возникло умеренное улучшение (+2 по Рутерфорду). Через 3 месяца клинический эффект наступил у 100 % пациентов в обеих группах. В 1-ой группе умеренное улучшение отмечено у 78 %

пациентов, а во 2-ой – у 57 %; минимальное в 1-ой группе – у 22 % больных, во 2-ой – у 43 %.

Диаграмма 1. Динамика клинического состояния пациентов 1-ой группы.

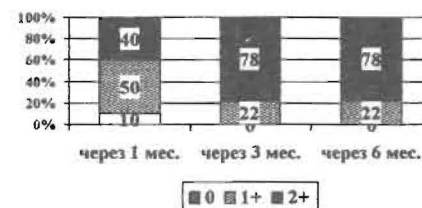
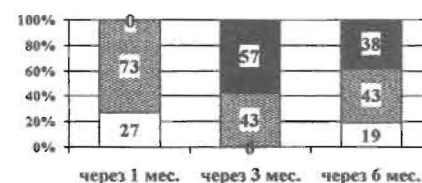


Диаграмма 2. Динамика клинического состояния пациентов 2-ой группы.



К 6 месяцу эффект сохраняется у всех пациентов 1-ой группы и у 81 % - 2-ой группы. Положительная динамика в обеих группах в лучшем случае не превысила «+2» по Рутерфорду (умеренное улучшение), однако, и ухудшения по причинам, связанным с исследованием отмечено не было.

При сравнительном анализе клинической эффективности в различных возрастных группах и в группах с ХИНК в стадии субкомпенсации и декомпенсации достоверной разницы установлено не было.

Динамика клинического состояния подтверждается данными инструментальных методов обследования. С наибольшей достоверностью динамику отражает тредмил-тест, транскутанное мониторирование напряжения

кислорода, лазерная доплеровская флоуметрия, в меньшей степени – ультразвуковая доплерография.

Длительность безболевого ходьбы (ДББХ) и максимальная длительность ходьбы (МДХ) достоверно увеличивались в течение всего периода наблюдения: в меньшей степени за первый месяц, в большей – за последующие месяцы. Через 1 месяц ДББХ увеличивается на 0,58 минуты, через 3 месяца ещё на 1,88 минуты, через 6 месяцев – на 3,17 минуты (суммарно за 6 месяцев на 5,63 минуты). МДХ к 6 месяцу возросла на 5,82 минуты. В 2 случаях к 3 месяцу и в 4 (44 %) – к 6 месяцу тредмил-тест прекращен через 12 минут (512 метров) по причине его полного выполнения (переход во 2А степень ХИНК).

Таблица 1. Транскутанное напряжение кислорода в динамике.

№	Срок наблюдения	1-ая группа	2-ая группа
		Me (25; 75)	Me (25; 75)
1.	исход	25,4 (23-30)	23,8 (19-26)
2.	через 1 мес.	32,9 (25-44)	30,3 (26-35)
	прирост	7,5 (4-12)	6,5 (4-8)
3.	через 3 мес.	41,1 (42-47)	34,7 (28-41)
	прирост	14,0 (10-8)	10,4 (6-15)
4.	через 6 мес.	46,1 (44-52)	37,8 (34-44)
	прирост	16,0 (12-19)	13 (4-18)
p<0,05		1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4

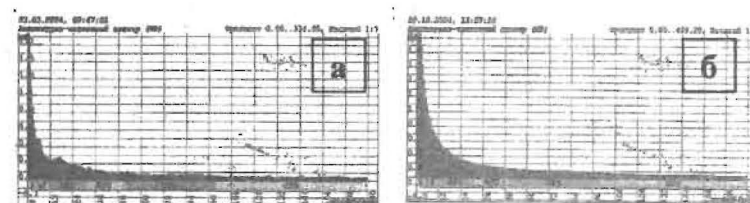
Средний прирост напряжения кислорода по данным транскутанного мониторингирования в 1-ом межпальцевом промежутке на тыле стопы в 1-ой группе выше на всех этапах наблюдения, но статистическая достоверность получена через 3 месяца (таблица 1).

Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М) отражающего величину перфузии (по данным лазерной доплеровской

флоуметрии), имел поступальный характер роста в обеих группах. Статистически значимый прирост отмечен через 3 и 6 месяцев. При анализе картины ЛДФ по Фурье отмечается тенденция к равномерности распределения амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в обеих группах к 3 месяцу (рисунок 2), что подтверждает нормализация интегрального показателя микрогемодинамики (индекса эффективности микроциркуляции – ИЭМ), который демонстрирует соотношение между пассивными и активными механизмами регуляции кровотока в системе микроциркуляции.

Рисунок 2. Амплитудно-частотный спектр (анализ по Фурье):

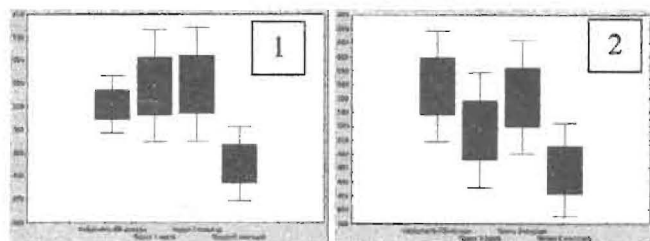
а – исход, б – через 3 месяца.



Одним из самых интересных показателей, информацию о котором дает методика ЛДФ, является *активность эндотелия (АЭ)*, отражающая функциональную активность непосредственно эндотелиального слоя. При имплантации клеток-предшественников независимо от способа введения повышение активности эндотелия фиксируется уже через 1 месяц. При использовании «Ангиостимулина» картина несколько иная: внутриартериальное введение препарата приводит к значимому повышению АЭ через 1 месяц, внутримышечное – через 3 месяца.

Активизация эндотелия после введения стимуляторов ангиогенеза сопровождается улучшением показателей гемостаза, невзирая на отсутствие инфузионной терапии и усиления антиагрегантной терапии минимум за три месяца до и в течение всего периода наблюдения.

Рисунок 3. Уровень фибриногена-ПВ.



Через 1 месяц увеличились такие показатели гемостаза, как международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Через 1 месяц во 2-ой группе и через 6 – в 1-ой снизилась агрегация тромбоцитов. Значение показателей менялось недостоверно, но наличие положительной динамики позволяет подтвердить появление вновь сформировавшегося эндотелия, вырабатывающего целый комплекс естественных антикоагулянтов и веществ, обеспечивающих его атромбогенность (Савельев В.С., Кошкин В.М.; Ware J.A., Simons M., 1997), что в итоге приводит к улучшению реологических показателей крови – установлено снижение вязкости крови у пациентов обеих групп за счет падения концентрации фибриногена (рисунок 3), статистически достоверного через 6 месяцев в обеих группах исследования ($p=0,03$).

Показатели микрореологии (индекс агрегации и деформируемости эритроцитов) значимо не менялись, однако в 1-ой группе исследования (после

имплантации клеток-предшественников) установлена тенденция к росту индекса деформируемости эритроцитов в течение первых 3 месяцев.

Среднее значение индекса лодыжечного давления (ИЛД) в покое в динамике отражена в таблице 2. Через 1 месяц повышение ИЛД на 0,1 и выше отмечено у 40 % пациентов 1-ой группы и 33 % – 2-ой группы. Через 3 месяца статистически достоверное увеличение показателя установлено только в 1-ой группе (в среднем на 0,1) ($p=0,03$). Через 6 месяцев увеличение ИЛД отмечено в обеих группах пациентов. Средний прирост ИЛД в 1-ой группе достоверно выше, чем во 2-ой и составил 0,18 и 0,1, соответственно. Отсроченный рост показателя обусловлен предположительно стабилизацией (артериализацией) вновь сформировавшихся капилляров.

Таблица 2. Индекс лодыжечного давления в динамике.

№	Срок наблюдения	1-ая группа	2-ая группа
		Me (25; 75)	Me (25; 75)
1.	исходно	0,50 (0,36; 0,61)	0,43 (0,30; 0,62)
2.	через 1 мес.	0,53 (0,41; 0,60)	0,47 (0,33; 0,57)
3.	через 3 мес.	0,60 (0,57; 0,67)	0,43 (0,34; 0,50)
4.	через 6 мес.	0,68 (0,59; 0,75)	0,53 (0,38; 0,71)
$p<0,05$		1-3, 1-4, 2-4	1-4

Данные неинвазивных методов обследования получили ангиографическое подтверждение. Через 3 месяца после введения стимулятора ангиогенеза появление новых видимых коллатеральных сосудов отмечено у всех ангиографически обследованных пациентов.

Рисунок 4. Ангиография артерий правой н/к пациента Г., 44 лет:
А, Б – исходная, В, Г – через 3 месяца после имплантации аутологических
клеток-предшественников, Д – через 1 год.

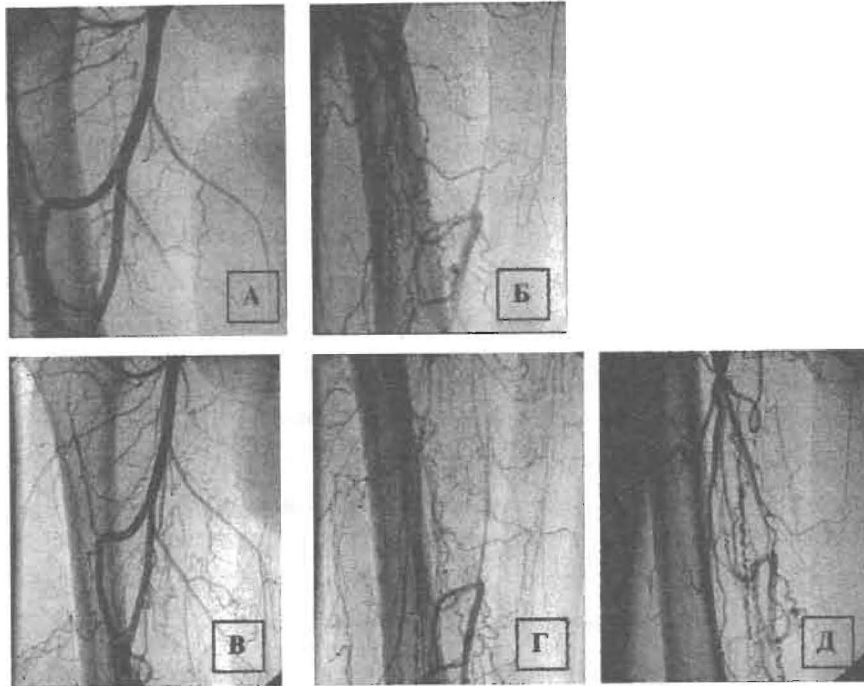
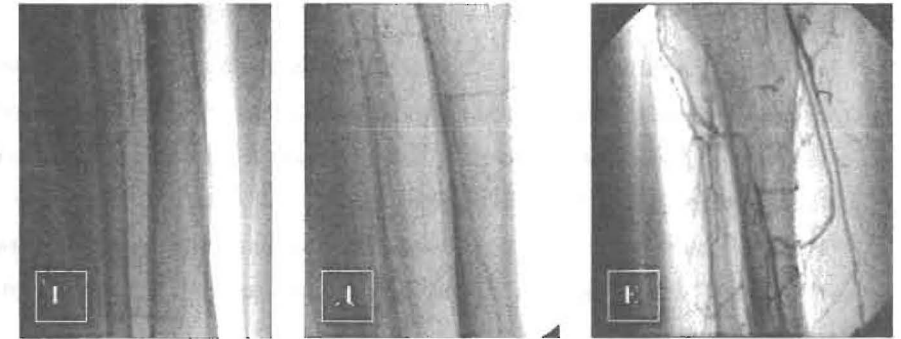
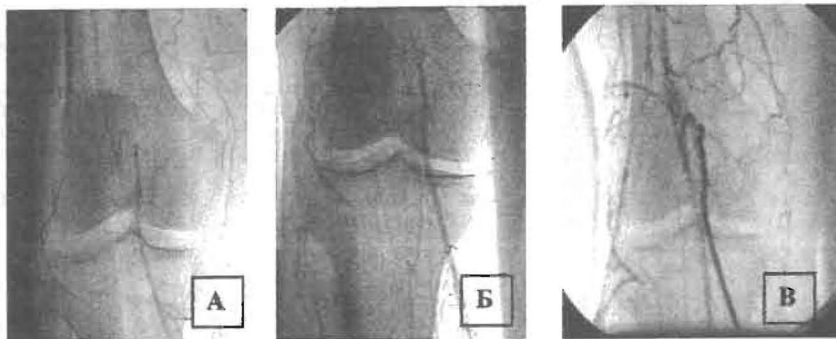


Рисунок 5. Ангиография артерий правой нижней конечности пациента Б., 53 лет: А, Г – исходная, Б, Д – через 3 месяца после введения 1000 мкг «Ангиостимулина», В, Е – через 1,5 года.



В среднем увеличение коллатеральной сети в 1-ой группе составило $+2,28 \pm 0,75$ ($p > 0,05$, $n=7$), во 2-ой – $+2,0 \pm 0,45$ ($p < 0,01$, $n=11$) по Tateishi-Yuyama E., H.Matsubara et al. (2002). У обследованных в отдалённом периоде пациентов обеих групп (1-1,5 года) по данным ангиографии отмечается не только стабильность вновь сформировавшихся коллатеральных артерий, но и увеличение их калибра (рисунок 4 и 5).

Клиническое улучшение со стороны нижних конечностей оказало существенное положительное влияние на качество жизни пациентов, однако их физическая активность (по данным опросника SF-36) не достигла нормальных значений по причине большого количества тяжёлых сопутствующих заболеваний и отсутствия значительного улучшения (+3 по Рутерфорду) с полным исчезновением симптомов ишемии нижних конечностей в результате лечения.

Достоверной разницы между различными способами введения стимулятора по данным объективного обследования не установлено. Однако методика транскутанного мониторинга напряжения кислорода позволяет говорить о преимуществах внутримышечного введения: более быстрое

наступление эффекта при в/м введении «Ангиостимулина» и более выраженный эффект при в/м введении клеток-предшественников, что возможно обусловлено более целенаправленной доставкой стимулятора ангиогенеза к субстрату – ишемизированной скелетной мышце.

Возраст пациентов и исходная степень хронической ишемии достоверно влияют только на показатели качества жизни пациентов, но не на возникновение и выраженность эффекта.

Выводы:

1. Всем пациентам с хронической ишемией нижних конечностей со 2Б-4 степенью ХИНК при полной проходимости проксимального сегмента артерий нижних конечностей и наличии неоперабельного поражения артерий дистального русла и/или анатомо-функциональной недостаточности коллатеральных путей кровотока показано применение стимуляторов ангиогенеза. Показания к данному виду терапии установлены в 16 % случаев.

2. Наступление клинического эффекта при применении стимуляторов ангиогенеза происходит отсроченно. Клиническая эффективность через 3 месяца составляет 100 % независимо от вида стимулятора. К 6 месяцу эффект сохранился у всех пациентов 1-ой группы (после имплантации клеток) и 81 % – 2-ой группы (после введения «Ангиостимулина»). Положительная динамика в лучшем случае составила «+2» по Рутерфорду (умеренное улучшение).

3. Положительная динамика клинического состояния конечности после введения аутологичных клеток-предшественников (1-ая группа) более выраженная, чем «Ангиостимулина» (2-ая группа). Через 3 месяца в 1-ой группе умеренное улучшение отмечено уже у 78%, во 2-ой – у 57 % пациентов.

4. Выраженность клинического эффекта достоверно не зависит от способа введения стимулятора (внутриартериальный или внутримышечный), однако методика транскутанного мониторирования напряжения кислорода позволяет говорить о преимуществах внутримышечного введения над внутриартериальным, что, возможно, обусловлено более целенаправленной доставкой стимулятора к субстрату – ишемизированной скелетной мышце.

5. Исходная степень ХИНК и возраст пациентов (при соблюдении ограничений) достоверно не влияют на возникновение и выраженность клинического эффекта от введения стимуляторов ангиогенеза.

Практические рекомендации:

1. Больным с неоперабельным поражением дистального артериального русла нижних конечностей и/или анатомо-функциональной недостаточностью коллатеральных путей кровотока при полной проходимости проксимального сегмента артерий нижних конечностей и наличии хронической ишемии нижних конечностей во 2Б-4 степени помимо принятого объема консервативной терапии показано применение методики стимуляции ангиогенеза.

2. Противопоказанием к применению стимуляторов ангиогенеза является наличие онкологического анамнеза. При использовании аутологичных клеток-предшественников существует ряд дополнительных ограничений – возраст старше 51-60 лет, тяжесть состояния по сопутствующим заболеваниям, однако клиническая эффективность клеточной терапии более выраженная.

3. При разработке тактики лечения пациента с ХИНК необходимо учитывать отсроченность наступления клинического эффекта стимуляторов ангиогенеза и ограничение его умеренным (+2 по Рутерфорду) улучшением.

4. Доставку стимулятора к ишемизированной мышце можно осуществлять обкалыванием последней либо внутриаптериально через магистральную артерию пораженной конечности. Внутримышечное введение обкалыванием ишемизированной мышцы предпочтительнее.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. «Возможности использования генных и клеточных технологий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №3: 19-38. (Л.А. Бокерия, Г.П. Георгиев, Е.З. Голухова, М.В. Еремеева, Н.В. Гнучев, С.Л. Киселёв, М.А. Лагарькова, А.И. Ким, И.П. Асланиди, М.Н. Вахромеева, Т.Т. Какучая, Э.С. Полякова, М.А. Лукашкин, И.В. Волковская, О.А. Демидова).
2. «Генные и клеточные технологии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (опыт Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН). Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №7: 70-91. (Л.А. Бокерия, Г.П. Георгиев, Е.З. Голухова, Т.Т. Какучая, М.В. Еремеева, И.И. Бершвили, Н.В. Гнучев, С.Л. Киселёв, М.А. Лагарькова, А.И. Ким, К.В. Шаталов, Г.Т. Сухих, Н.А. Чигогидзе, Г.В. Лобачёва, И.П. Асланиди, И.Ю. Сигаев, В.Ю. Мерзляков, С.Ю. Камбаров, М.Н. Вахромеева, А.Ф. Ключева, Э.С. Полякова, М.А. Лукашкин, И.В. Волковская, О.А. Демидова).
3. «Gene and cell therapy of cardiovascular diseases: Clinical experience».

Theses of presentations Scientific and practical conference "Scientific and Technological Complex of Moscow and Investment Priorities", Days of Moscow in Brussels 20-22 October 2004: 17-19 (Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, И.П. Асланиди, М.В. Еремеева, Т.Т. Какучая, И.И. Бершвили, А.И. Ким, К.В. Шаталов, А.Н. Чигогидзе, И.Ю. Сигаев, В.Ю. Мерзляков, М.Н. Вахромеева, А.Ф. Ключева, Е.С. Полякова, М.А. Лукашкин, И.В. Волковская, О.А. Демидова, Г.П. Георгиев, Н.В. Гнучев, С.Л. Киселев, М.А. Лагарькова, Г.Т. Сухих).

4. «Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием аутологичных стволовых клеток костного мозга». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2003; том 4; №6: 238 (Демидова О.А.).
5. «Первый опыт комбинированного лечения хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №5: 110 (Л.А. Бокерия, М.В. Еремеева, А.А. Спиридонов, В.С. Аракелян, О.А. Демидова).
6. «История хирургического лечения синдрома Лериша в НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №5: 133 (Л.А. Бокерия, А.А. Спиридонов, В.С. Аракелян, Е.Г. Туттов, А.Р. Шагинян, О.А. Демидова).
7. «Тактика хирургического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №5: 142 (А.А. Спиридонов, В.С. Аракелян, Е.Г. Туттов, О.А. Демидова, А.Р. Шагинян).
8. «Особенности течения и результаты хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей у пациентов молодого возраста».

Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №5: 150 (В.С. Аракелян, И.А. Кустов, А.С. Азарян, О.А. Демидова).

9. «Методы объективного контроля результатов лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей стимуляторами ангиогенеза». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №5: 158 (О.А. Демидова, Э.Д. Нисневич, М.В. Шумилина, М.Г. Плющ, В.С. Аракелян).

10. «Результаты многоэтажных реконструкций аорто-подвздошно-бедренного сегмента у больных, оперированных по поводу синдрома Лериша». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №11: 102 (В.С. Аракелян, Е.Г. Тутов, А.Р. Шагинян, О.А. Демидова).

11. «Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза». Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. 2004; том 5; №11: 326 (Л.А. Бокерия, М.В. Еремеева, В.С. Аракелян, Э.Д. Нисневич, Н.Н. Самсонова, А.В. Кузовкина, А.А. Федорович, М.Г. Плющ, Б.Р. Мартиросян, П.Б. Писецкий, О.А. Демидова).

12. «Характеристика системы гемостаза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, лечимых стимуляторами ангиогенеза». Материалы второй Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии», Москва, 2-4 февраля 2005: 38 (Л.А. Бокерия, М.В. Еремеева, О.А. Демидова, М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова, В.С. Аракелян).

Подписано в печать 26.12.2005. Формат 60х90/16. Бумага офсетная
1,0 п. л. Тираж 100 экз. Заказ № 1487



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ГОРНОГО УНИВЕРСИТЕТА

Лицензия на издательскую деятельность ЛР № 062809

Код издательства 5X7(03)

Отпечатано в типографии Издательства Московского государственного
горного университета

Лицензия на полиграфическую деятельность ПЛД № 53-305

119991 Москва, ГСП-1, Ленинский проспект, 6; Издательство МГГУ;
тел. (095) 236-97-80; факс (095) 956-90-40