

МЕСТО КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Мишалов В.Г., Литвинова Н.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца (Киев)

Введение как NV1FGF, так и аутологических мезенхимальных клеток пациентам с тяжелыми формами ишемии нижних конечностей позволяет уменьшить боли покоя, площадь некротических поражений кожи, увеличить дистанцию безболевого ходьбы, физического компонента здоровья, значительно снизить количество ампутаций.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, клеточная терапия, факторы роста, мезенхимальные стволовые клетки.

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) занимает третье место по распространенности и медико-социальной значимости. В старшей возрастной группе частота ОАСНК может достигать 23%, среди которых у 20–40% развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), достигающая 600–800 случаев на 1 млн. жителей.

Лечение критической ишемии нижних конечностей (КИНК), которая в структуре облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей занимает около 15–20%, остается актуальной проблемой. Согласно европейской статистике, заболеваемость КИНК составляет 500–1000 случаев на 1 млн населения, в скандинавских странах – 800 на 1 млн жителей, из них 200 больным выполняют высокие ампутации конечностей. За пять лет, при отсутствии адекватного лечения, удается сохранить нижние конечности лишь у 30% больных, 52% выполняются ампутации конечности, 18% больных умирают от осложнений КИНК [5]. К сожалению, даже при своевременной диагностике и адекватном лечении остаются существенные проблемы, которые снижают эффективность мер по предотвращению инвалидизации таких больных. После установления диагноза КИНК только у 50% пациентов возможно выполнить реваскуляризацию, 25% подлежат медикаментозной терапии, а 25% необходима ампутация. Через год после лечения улучшение наступает только у 25% пациентов, у 20% пациентов прогрессирует КИНК, ампутация требуется 30% пациентам, а 25% пациентов умирают [5].

Несмотря на успехи в производстве протезов артериальных сосудов и улучшения техники их наложения, остается актуальной проблема тромбирования шунтов и почти неразрешимой – проблема неоинтимальной гиперплазии, которая ведет к непроходимости шунта. В большинстве клиник трехлетняя проходимость шунтов составляет 85% для аутовены и всего 40% для синтетических протезов. Применение черескожных эндоваскулярных вмешательств при КИНК существенно ограничивается мультифокальным характером поражения сосудов.

Все внедренные в медицинскую практику препараты для медикаментозного лечения КИНК не могут предотвратить последующую ампутацию у пациентов с этим заболеванием, а могут лишь отдалить ее, поскольку не решают главную проблему – проблему отсутствия адекватного кровоснабжения в дистальных тканях пораженной конечности. Успех консервативной терапии наблюдается всего в 25–49% при наличии незаживающих язв и в 50–70% – при болях покоя.

В настоящее время интересы ангиологии сосредоточены на «терапевтическом ангиогенезе», который еще называют биологическим шунтированием. Его цель — обеспечение реваскуляризации ишемизированных тканей за счет стимуляции естественных процессов образования и роста сосудов.

Некоторые факторы роста, обладающие проангиогенной активностью, используются в генной терапии с целью стимуляции ангиогенеза при ишемии нижних конечностей. Среди них — фактор роста фибробластов (non-viral fibroblast growth factor, NV1FGF), который вызывает рост, пролиферацию и миграцию фибробластов, стимулируя таким образом рост новых капилляров, регулирует (стимулирует при ишемии) синтез и высвобождение оксида азота (NO) эндотелием сосудов, обеспечивая вазодилатирующий эффект, ингибирует процесс апоптоза. Фактор является хемоаттрактантом и митогеном для клеток мезенхимального (фибробласты, клетки эндотелия сосудов) и нейроэктодермального происхождения. ФРФ стимулирует образование новых кровеносных сосудов. NV1FGF играет важную роль в процессе ангиогенеза [1].

Последние годы показали, что у мезенхимальных стволовых клеток (МСК) есть врожденная способность к самообновлению, пролиферации и дифференцированию в зрелую ткань в зависимости от микросреды, которой они окружены. Первоначально считалось, что эти МСК находятся исключительно в костном мозге, но клетки с подобными характеристиками были найдены и в других зрелых тканях (в периферической крови, жировой ткани). Лечение КИНК введением таких клеток основано на использовании способности стволовых клеток вырабатывать факторы, стимулирующие рост новых капилляров (ангиогенез) и сосудов (васкулогенез) [2, 3, 4].

Целью нашей работы было сравнить эффективность применения NV1FGF и собственных стволовых клеток, полученных из подкожного жира, у пациентов с тяжелыми формами КИНК.

Материалы и методы. Работа проведена на базе Центрального военного госпиталя МО Украины и Александровской клинической больницы г. Киева. В исследование вошли 24 пациента. Все пациенты по результатам обследования, проведенного перед включением в исследование, страдали неоперабельным поражением дистального артериального русла или анатомо-функциональной недостаточностью коллатеральных путей кровотока. У всех пациентов были тяжелые формы ишемии нижних конечностей — 3–4 стадии по Покровскому—Фонтейну. Пациенты были разделены на 2 группы по 12 человек в каждой. Обе группы были сопоставимы по клиническим и демографическим характеристикам. У 6 — ампутации в анамнезе, у 2 — единственная НК, у 3 — две и больше ампутации в анамнезе.

Проводился учет и описание характера болей в пораженной конечности, динамики интенсивности болей в покое по визуально-аналоговой шкале, окраски кожных покровов, степени насыщения кислородом тканей периферических отделов стопы, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), данных дуплексного сканирования, клинических и биохимических анализов крови. Половине пациентов проводилась ангиография или компьютерная ангиография с контрастированием дистального сосудистого русла (артерии голени и стопы).

Назначение исследуемого препарата производилось на фоне стандартной терапии в соответствии с протоколом ведения больных, используемым в клинике, участвующей в исследовании.

12 пациентов первой группы получили NV1FGF по схеме — 8 внутримышечных инъекций в мышцы пораженной конечности (4 — в бедро, 4 — в голень) трижды с интервалом в неделю.

У пациентов второй группы производился забор собственной жировой ткани (липоаспирацией или забором кожно-жирового лоскута), после выделения и культивации аутологических мезенхимальных стволовых клеток в лабораторных условиях их вводили также трижды – в 8 точек аналогично введению NV1FGF и еще дважды в 4 точки на голени и внутривенно капельно в физиологическом растворе с интервалом в 2 недели.

У пациентов для оценки результатов измерялась дистанция безболевого ходьбы и плече-лодыжечный индекс, а также у пациентов с язвенно-некротическими изменениями – динамика изменения площади и характера поражения тканей. Качество жизни (КЖ) и его динамика были оценены у пациентов двух групп при помощи опросника SF-36 («SF-36 Health Status Survey»), который относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 баллов обозначает полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: психологическое и физическое благополучие.

Результаты и обсуждение. При оценке динамики ДБХ по данным тредмил-теста было установлено, что в обеих группах отмечалась непрерывная тенденция к увеличению проходимой дистанции до появления болей. К концу исследования прирост показателя составил более 120%. Также в обеих группах отмечалась тенденция к постепенному снижению интенсивности болей покоя.

Гемодинамическая характеристика состояния больных осуществлялась на основании оценки вторичных параметров эффективности терапии – ЛСК, ЛПИ, ТКНК. Оценка ультразвуковых параметров, отражающих макрогемодинамику, выявила следующее: показатель ЛСК повышался после лечения во второй клинической группе на 55,12%, в первой группе также наблюдался прирост показателя, однако всего на 30,14%. Анализ динамики данного показателя выявил достоверное отличие между группами ($p=0,005$). Показатель ЛПИ повышался после лечения во второй группе на 15,41%, в то время как в первой группе – на 7,8% ($p=0,012$).

В динамике изменения площади язвенно-некротических поражений у больных 1-й группы регистрировалось уменьшение площади язв до 50% исходной, во второй группе этот показатель был выше – до 20–30% в среднем, хотя и заживление шло медленнее, чем в первой группе.

Количество основных нежелательных явлений было выше у пациентов 1-й группы: у 3 из 12 выполнены высокие ампутации нижней конечности, у 2 – малые ампутации, во второй группе за период наблюдения (до 1 года) ампутаций не было.

У пациентов обеих групп по результатам применения опросника качества жизни SF36 установлено статистически значимое улучшение физического компонента здоровья и наблюдается тенденция к улучшению психологического компонентов здоровья ($P=0,2$).

Выводы

1. Клеточная терапия позволяет улучшить эффективность лечения пациентов с тяжелыми формами ишемии нижних конечностей.
2. По результатам нашего исследования введение как NV1FGF, так и аутологических мезенхимальных клеток позволяет уменьшить боли покоя, площадь некротических по-

ражений кожи, увеличить дистанцию безболевого ходьбы, физического компонента здоровья.

3. Введение аутологичных мезенхимальных клеток позволяет значительно снизить количество ампутаций у пациентов с тяжелыми формами ишемии нижних конечностей.

Литература

1. Belch J., Hiatt W.R., Baumgartner I., Driver V., Nikol S., Norgren L., Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NVFGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1929–37.
2. Dicker, A.; Le Blanc, K.; Astrom, G.; van Harmelen, V.; Gotherstrom, C.; Blomqvist, L.; Arner, P.; Ryden, M. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue // *Exp. Cell Res.* – 2005. – Vol. 308. – P. 283–290.
3. Nakagami, H., Maeda, K., Morishita, R., Iguchi, S., Nishikawa, T., Takami, Y., Kikuchi, Y., Saito, Y., Tamai, K., Ogihara, T., Kaneda, Y. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2542–2547.
4. Schaffler, A., Buchler, C. Concise review: Adipose tissue- derived stromal cells—basic and clinical implications for novel cell-based therapies//*Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25. – P. 818–827.
5. TASC II. Norgren I., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harrisand K.A., Fowkes F.G.R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur J Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33. – P. 70.

МІСЦЕ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ВАЖКИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Мішалов В.Г., Літвінова Н.Ю.

Введення як NV1FGF, так і аутологічних мезенхімальних клітин пацієнтам з важкими формами ішемії нижніх кінцівок дозволяє зменшити болі спокою, площу некротичних уражень шкіри, збільшити дистанцію ходи, фізичного компонента здоров'я, значно знизити кількість ампутацій.

Ключові слова: *атеросклероз, критична ішемія нижніх кінцівок, клітинна терапія, фактори росту, мезенхімальні стовбурові клітини.*

CELL THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

Mishalov V.G., Litvinova N.Ju.

Introduction both NV1FGF and autologous mesenchymal cells allows to reduce rest pains, the area of necrotic lesions of a skin, to enlarge a painless walking distance, to increase physical component of health. Introduction of mesenchymal stem cells allows to reduce considerably quantity of amputations.

Key words: *an atherosclerosis, a critical ischemia of the lower extremities, cell therapy, growth factors, mesenchymal stem cells.*