

**ОЛЕЙНИК ЕВГЕНИЙ МИХАЙЛОВИЧ**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ  
СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА VEGF165  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)**

**Научный руководитель:**

**Гавриленко Александр Васильевич**

Доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН

**Официальные оппоненты:**

**Аракелян Валерий Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хирургии артериальной патологии,

**Червяков Юрий Валентинович** - доктор медицинских наук, профессор  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница»,  
врач сердечно-сосудистый хирург

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.027.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский переулок, дом 2 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский переулок, дом 2. <http://www.med.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Никода Владимир Владимирович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Хроническая ишемия нижних конечностей – одна из самых распространенных и актуальных патологий сердечно-сосудистой системы человека в настоящее время. Данное заболевание крайне тяжело поддается лечению, имеет большую распространенность среди современного населения и зачастую приводит к высокой степени инвалидизации (Покровский А.В. с соавт., 2004).

Своевременное выявление и эффективное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей является крайне важным и необходимым с клинической, социальной и, следовательно, экономической точек зрения. Сосудистая хирургия и современная лекарственная терапия дают возможность достичь высоких результатов лечения у большого количества пациентов с данной патологией в настоящее время. В тоже время у определенной группы пациентов, имеющих множественные диффузные поражения дистального артериального русла, остаются ограничения как в отношении хирургического, так и терапевтического лечения, приводящие к неудовлетворительным результатам как в раннем, так и в отдаленном периодах наблюдения (Белов Ю.В. с соавт., 2007).

Таким образом, данная категория больных оказывает значительное отрицательное влияние на результаты лечения хронической ишемии нижних конечностей (Белов Ю.В. с соавт., 2015; Рекомендации российского общества ангиологов и сосудистых хирургов 2007, 2013; Барбараш Л.С. с соавт., 2010; Гавриленко А.В. с соавт., 2012, 2015).

В настоящее время инновационной и современной методикой в лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей можно назвать разработку и применение генно-инженерных конструкций на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF 165 (Медицинский препарат «Неоваскулген»). Данная технология крайне интересна и перспективна с точки зрения изучения и поиска подходов к ее применению в клинической практике. Применение данных генно-инженерных конструкций для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) приводит к синтезу факторов роста эндотелия, которые в свою очередь обеспечивают развитие дополнительной коллатеральной артериальной сети, что приводит к

усилению перфузии тканей, улучшению доставки кислорода и снижению интенсивности ишемии (Аракелян В.С. с соавт., 2017, 2018). Такая методика может использоваться в лечении пациентов как в сочетании с хирургическими реваскуляризирующими сосудистыми операциями, так и в комбинации с современной консервативной терапией для улучшения ближайших и отдаленных результатов (Бокерия Л.А. с соавт., 2004, 2005; Бурлева Е.П. с соавт., 2005; Воронов Д.А. 2013).

На данный момент в нашей стране и в ряде иностранных государств было проведено определенное количество экспериментальных и клинических исследований по применению различных факторов роста эндотелия сосудов для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. (Червяков Ю.В. с соавт., 2012, 2017; Воронов Д.А. 2013; Гавриленко А.В. с соавт., 2015).

Разработка и внедрение в клиническую практику современных инновационных методик на основе генно-инженерных конструкций для лечения пациентов с ХИНК может дать возможность значительно улучшить клинические результаты и изменить положение настоящей проблемы в лучшую сторону.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время в России и за рубежом уже проведено определенное количество как экспериментальных, так и клинических исследований по данной проблеме (Гавриленко А.В. с соавт., 2013; Деев Р.В. с соавт., 2014; Alitalo K. et.al., 1999). В работе посвященной клиническому наблюдению за неоперабельными больными с поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемией нижних конечностей ПА-III стадий проводилось исследование результатов клинического исследования плазмидного препарата на основе гена эндотелиального фактора роста VEGF-165 спустя один год после его применения. Были оценены такие параметры, как дистанция безболевого ходьбы, лодыжечно-плечевой индекс, напряжение кислорода, определяемое транскутанно, линейная скорость кровотока. В результате был достигнут стойкий клинический эффект, который нарастал в течение года наблюдения, а инструментальные методы диагностики подтвердили улучшение регионарного кровотока и отсутствие регрессии результатов в течение года (Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. с соавт.,

2011; Гавриленко А.В. с соавт., 2015; Vozo I.Y. et. al., 2015; Аракелян В.С. с соавт., 2018).

Имеются работы по успешному применению отечественного препарата на основе гена VEGF-165 в комплексном лечении пациентов с ХИНК в амбулаторных условиях (Червяков Ю.В., Власенко О.Н. с соавт., 2017).

При использовании VEGF-165 у пациентов отмечался рост микрососудистой коллатеральной сети, увеличивалась дистанция безболевого ходьбы (Alitalo K., Ferrana N, 1999; Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A, et.al., 2000).

В проведенном исследовании VIVA (двойное слепое, плацебо контролируемое) была доказана эффективность и безопасность генно-инженерной конструкции VEGF-165 (Henry T, Annex B, McKendall G. et al., 2003).

В иностранной литературе имеются статьи, посвященные применению генно-инженерных конструкций VEGF для лечения пациентов с ХИНК, ишемией миокарда и при осложнениях сахарного диабета. Во всех случаях доказана клиническая эффективность и безопасность таких методик (AnnexВН, 2013; SaeHeeKo, Dennis F, 2014; LakshmananR. et.al. 2017).

Положительные результаты экспериментальных работ позволили ФГБНУ «РНЦХ» им. Академика Б.В. Петровского внедрить в клиническую практику применение препарата «Неоваскулген» для использования в качестве эффективного компонента комплексного лечения пациентов с ХИНК различных стадий.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комплексного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с применением генно-инженерных конструкций стимуляции ангиогенеза VEGF-165.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ ближайших и отдаленных результатов применения генно-инженерных конструкций VEGF-165 в комплексном лечении больных с ХИНК совместно с консервативными методами лечения.
2. Провести анализ ближайших и отдаленных результатов применения генно-инженерных конструкций VEGF-165 в комплексном

лечении больных с ХИНК совместно с хирургическими реваскуляризирующими операциями.

3. Определить эффективность и безопасность применения генно-инженерных конструкций VEGF-165 в лечении пациентов с ХИНК IIБ-III ст.

4. Проанализировать целесообразность применения генно-инженерных конструкций VEGF-165 в лечении пациентов с ХИНК IIБ-III ст. в зависимости от состояния сосудистого артериального русла и имеющегося функционального резерва кровоснабжения нижних конечностей.

5. Оценить качество жизни пациентов, которые получали комплексное лечение, основанное на сочетании реконструктивных сосудистых операций, консервативной терапии и использовании генно-инженерных конструкций VEGF-165.

### **Научная новизна**

Впервые оценена и доказана клиническая эффективность применения инновационных генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза в комплексном хирургическом и консервативном лечении пациентов с ХИНК.

Разработан метод комплексного лечения больных с ХИНК, основанный на сочетании реконструктивных сосудистых операций, медикаментозного лечения и использования генно-инженерных методов стимуляции ангиогенеза. Доказана клиническая эффективность метода.

Впервые проведена оценка качества жизни и доказано его улучшение у пациентов с ХИНК, которые получали комплексное лечение, основанное на сочетании реконструктивных сосудистых операций, консервативной терапии и использовании генно-инженерных конструкций VEGF165.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Использование инновационных генно-инженерных конструкций на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF165 в комплексном лечении пациентов с ХИНК IIБ-III стадий приведет к улучшению результатов, особенно у групп пациентов с дистальной формой поражения артериального русла для которых современные методы лекарственной терапии малоэффективны, а выполнение реконструктивных хирургических операций зачастую не представляется возможным.

Данная методика позволит снизить число ампутаций и, следовательно, показатель инвалидизации за счет новых, ранее отсутствующих

возможностей среди определенных групп пациентов, что в свою очередь социально и экономически значимо в современной медицине.

Разработанные критерии отбора пациентов с хронической ишемией нижних конечностей и возможность прогнозирования и лечения позволят безопасно и эффективно использовать данную методику как в условиях стационара, так и амбулаторно.

Впервые были выделены группы пациентов, у которых применение генно-инженерных конструкций VEGF-165 для стимуляции ангиогенеза в условиях ишемии наиболее эффективно.

### **Методология и методы исследования**

В качестве теоретической и методологической основы исследования были использованы современные понятия о хронической ишемии нижних конечностей, стандартные и новые методики лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, включающих как хирургический, так и консервативный методы лечения, в том числе и с использованием генно-инженерных конструкций VEGF-165.

В диссертационной работе сформирована выборка пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIБ-III стадий, которые находились на лечении в отделении хирургии сосудов ФГБНУ РНЦХ им. Акад. Б.В. Петровского с 2014 по 2018 гг. Общее количество пациентов составило 120 человек (60 основная группа и 60 контрольная группа).

Критериями включения являлись диагностированное у пациента окклюзионно-стенотическое поражение артерий нижних конечностей, приведшее к хронической ишемии нижних конечностей IIБ-III стадии и наличие «дистальной» формы поражения.

К критериям исключения относились острая ишемия любых стадий и хроническая ишемия, которая была вызвана различными травматическими поражениями сосудов, врожденными дефектами сосудистого русла, а также инфекционными поражениями. Пациенты, имевшие хроническую ишемию нижних конечностей терминальной стадии длительного течения, приведшей к обширным некротическим поражениям тканей конечности и/или необходимости выполнения ампутации, также исключались из исследования. Условием для исключения из исследования являлось и выявленное или заподозренное у пациентов доброкачественное или злокачественное

новообразование, а также наличие семейного анамнеза злокачественных новообразований.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Инновационные генно-инженерные конструкции на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF 165 демонстрируют свою эффективность среди пациентов с хронической формой ишемии нижних конечностей в составе комплексного консервативного лечения.

2. Инновационные генно-инженерные конструкции на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF 165 также демонстрируют свою эффективность и могут быть использованы в качестве дополнительного компонента комплексного хирургического лечения у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

3. Применение генно-инженерных конструкций на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF 165 демонстрирует наибольшую эффективность у пациентов с ХИНК при дистальном или изолированном поражении сосудистого артериального русла нижних конечностей.

4. Распространенность и характер поражения артериального русла, степень хронической ишемии нижних конечностей, а также состояние функционального резерва микроциркуляции влияет на эффективность применения генно-инженерных конструкций на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF 165, что в свою очередь дает возможность прогнозировать результаты лечения у конкретного пациента.

5. Генно-инженерные конструкции на основе фактора роста эндотелия сосудов VEGF 165 для лечения ХИНК хорошо переносятся пациентами, не вызывают нежелательных реакций и безопасны для применения как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдения.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы были представлены на XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов России (г. Москва, 2014г.), на Всероссийском конгрессе с международным участием «Хирургия XXI века: соединяя традиции и инновации» (г. Москва, 2016г.), на XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов России (г. Москва, 2016г.), на XXI Ежегодной сессии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»



Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых (г. Москва, 2017г.), XXXIII Международной конференции «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» (г. Сочи, 2017г.), 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (Moscow, 2018)

Апробация диссертационной работы состоялась 15 марта 2019 года на объединенном заседании кафедры Госпитальной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (зав. Кафедрой – академик РАН, Ю.В. Белов) и на конференции отделения хирургии сосудов ФГБНУ «РНЦХ им. Акад. Б.В. Петровского» (Директор – академик РАН, Ю.В. Белов) (протокол №6).

### **Публикации**

По результатам выполненных исследований опубликовано 9 работ, из них 3 статьи - в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК МО и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты применения генно-инженерных конструкций стимуляции ангиогенеза VEGF165 в комплексном консервативном лечении, результаты применения генно-инженерных конструкций стимуляции ангиогенеза VEGF165 в комплексном хирургическом лечении), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 18 рисунками и содержит 20 таблиц. Библиография включает 101 источник, из них 43 отечественных и 58 зарубежных.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В целом на всех этапах исследования в него было включено 120 пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий нижних конечностей различных локализаций и степеней. У всех пациентов имелась хроническая ишемия нижних конечностей IIБ-III стадий.

В связи с особенностью механизма действия медицинского препарата «Неоваскулген», представляющего собой кольцевую ДНК (плазмиду),

несущую человеческий ген VEGF 165, кодирующий синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), необходимым условием включения пациентов в исследование являлось наличие поражения дистального артериального русла нижних конечностей.

Среди 120 больных, включенных в исследование, было 84 (70%) мужчин и 36 (30%) женщин. Возраст больных варьировался от 43 до 75 лет, средний возраст составил  $56,1 \pm 5,5$  лет.

У 90 пациентов (75,0%), включенных в исследование этиологией поражения сосудов был атеросклероз. У 27 (22,5%) больных имелось сочетание атеросклеротического и диабетического поражения сосудов, а у 3 (2,5%) пациентов этиологией поражения сосудов был артериит (эндартериит или тромбангиит).

Хроническая ишемия нижних конечностей IIБ стадии по классификации Fontaine-Покровского была диагностирована у 65 (54,2%) пациентов, III стадия хронической ишемии - у 55 (45,8%) больных.

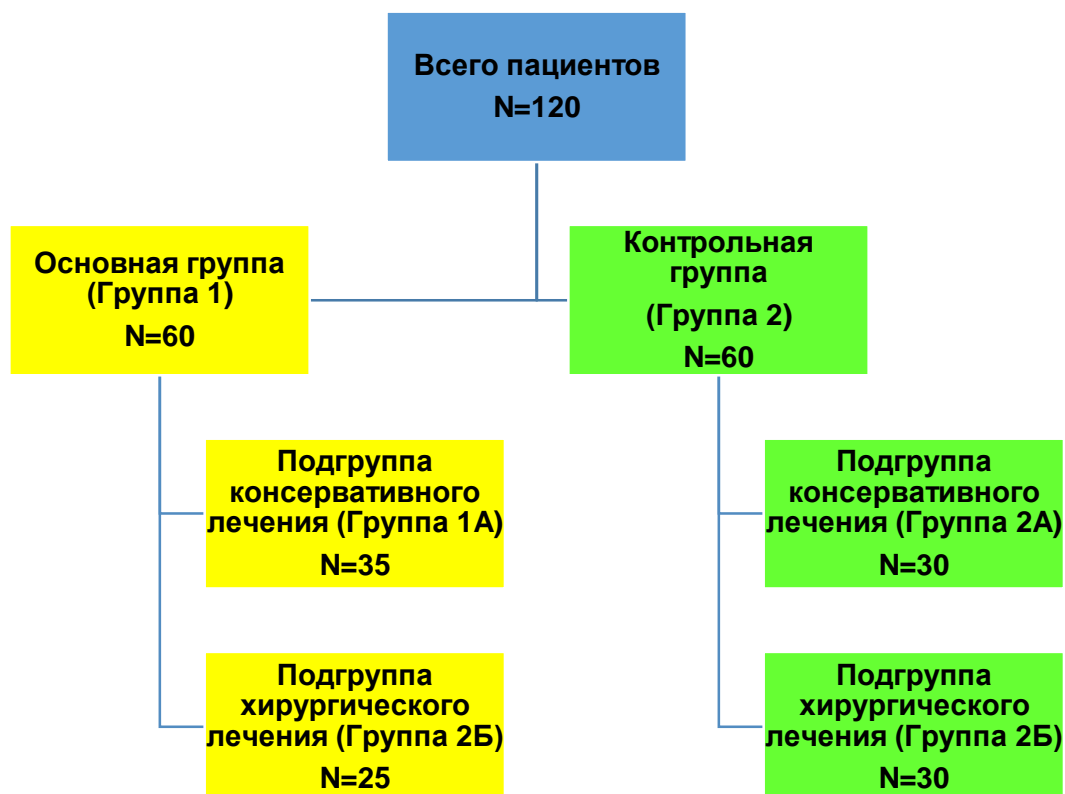
Продолжительность анамнеза заболевания и стадии хронической ишемии на момент включения в исследование составила от 8 месяцев до 12 лет, в среднем  $6,2 \pm 1,3$  года.

Все 120 пациентов, включенных в исследование, были поделены на две равные группы. Первую группу из 60 (50%) случаев – Группа 1, составили пациенты в лечении которых использовались генно-инженерные конструкции на основе сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 («Неоваскулген») совместно с комплексным лечением сосудистой патологии (хирургическое и консервативное).

Другие 60 (50%) пациентов, которые представляли собой контрольную группу - Группа 2, получали только комплексное лечение основного заболевания (хирургическое и консервативное) без применения генно-инженерных конструкций.

В свою очередь каждая из групп были разделены на две подгруппы. Пациенты подгруппы 1А в количестве 35 (27%) одновременно с препаратом «Неоваскулген» получали комплексное консервативное лечение, а представители подгруппы 2А в количестве 30 (25%) человек получали только комплексное консервативное лечение.

В то же время участники подгруппы 1Б в количестве 25 (23%) человек, в лечении которых применялся «Неоваскулген», и подгруппы 2Б в количестве 30 (25%) человек подверглись хирургическому лечению с выполнением прямых реваскуляризирующих операций с последующим использованием стандартной консервативной терапии (Рис. 1).



**Рис. 1** Схема дизайна исследования

Всем пациентам основной группы применялся генно-инженерный медицинский препарат «Неоваскулген» посредством внутримышечного введения в виде раствора, приготовленного в асептических условиях (растворитель – 5 мл физиологического раствора), в ишемизированные ткани путем инъекций с использованием стандартного шприца с иглой 21G объемом 5мл.

Внутримышечное введение осуществлялось в икроножные мышцы голени ишемизированной конечности по ее задней, медиальной и латеральной поверхностям, преимущественно в средней трети, т.е. в зоне максимального развития мышечного массива голени согласно ангиосомальной теории (Attinger CE, Evans KK, et.al., 2006). Весь объем приготовленного раствора разделялся на 5-10 равных частей по 0,5-1,0 мл соответственно. Каждая часть представляла собой отдельную инъекцию,

которая вводилась в толщу икроножных мышц. Повторное введение препарата проводилось с интервалом в 14 суток с момента первого применения.

### **Методы обследования пациентов**

Оценка клинического состояния всех больных, динамики и эффективности лечения проводилась с применением субъективных (физикальных) и объективных (лабораторных и инструментальных) методов исследований.

Физикальное обследование состояло из сбора жалоб, анамнеза, оценки факторов риска, уточнения наличия сопутствующих заболеваний и вредных привычек, оценивалась характеристика кожных покровов конечностей, признаки мышечной гипотрофии, наличие трофических изменений мягких тканей. Определялась температура кожных покровов и ее различие на двух конечностях, а также пульсация магистральных артерий нижних конечностей в стандартных точках на всех уровнях.

Всем пациентам проводили стандартные лабораторные исследования, включающие общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (включая определение у части больных липидного спектра), коагулограмму.

Дистанция безболевого ходьбы и дистанция максимальной дальности ходьбы оценивалась с помощью выполнения пациентами тредмил-теста. Определялась как дистанция безболевого ходьбы (до появления первых признаков болей в икроножных мышцах - перемежающейся хромоты), так и максимально возможная для пациента дистанция.

Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей выполнялось всем пациентам, где оценивалась проходимость сосудов на разных уровнях, степени стенозирования, распространенности поражения, тип кровотока, а также скоростные и объемные показатели кровотока на разных уровнях локации. При наличии в анамнезе хирургических операций шунтирования обязательно проводилась оценка проходимости шунтов и состояния анастомозов. У всех больных проводился расчет лодыжечно-плечевого индекса.

Мультиспиральная компьютерная томография артерий нижних конечностей с внутривенным контрастированием и последующей объемной

3D реконструкцией была выполнена всем пациентам исходно и через 1 год наблюдения.

Для оценки субъективного восприятия больными собственного здоровья применялось определение показателей качества жизни.

В качестве опросника, оценивающего качество жизни, применялся сокращенный опросник SF-36 («Medical Outcomes Study: 36-item Short Form Health Survey»), русскоязычная версия.

### **Статистическая обработка данных**

Статистический анализ результатов проводился с использованием программ MedCalc и Statistica 10. При сравнении параметрических показателей использовался t-критерий Стьюдента, непараметрических показателей - критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера и U-критерий Манна-Уитни. При сравнении малых групп использовалась поправка Йейтса. При расчете корреляции использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия между показателями считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Использование генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза в комплексном консервативном лечении.**

Клиническая эффективность одновременного применения лекарственной терапии и генно-инженерных конструкций в составе комплексного консервативного лечения пациентов с ХИНК оценивалась как по объективным, так и по субъективным параметрам. Были получены и статистически обработаны такие параметры, как: показания тредмил-теста (дистанция безболевого ходьбы, максимально проходимая дистанция, время восстановления исходных параметров кровотока), данные ультразвукового исследования (линейная скорость кровотока артерий голени, лодыжечно-плечевой индекс), данные перфузии мышц нижних конечностей при проведении метода сцинтиграфии, проведена оценка качества жизни. Общая оценка результатов комплексного хирургического лечения проводилась с помощью оценки показателей качества жизни.

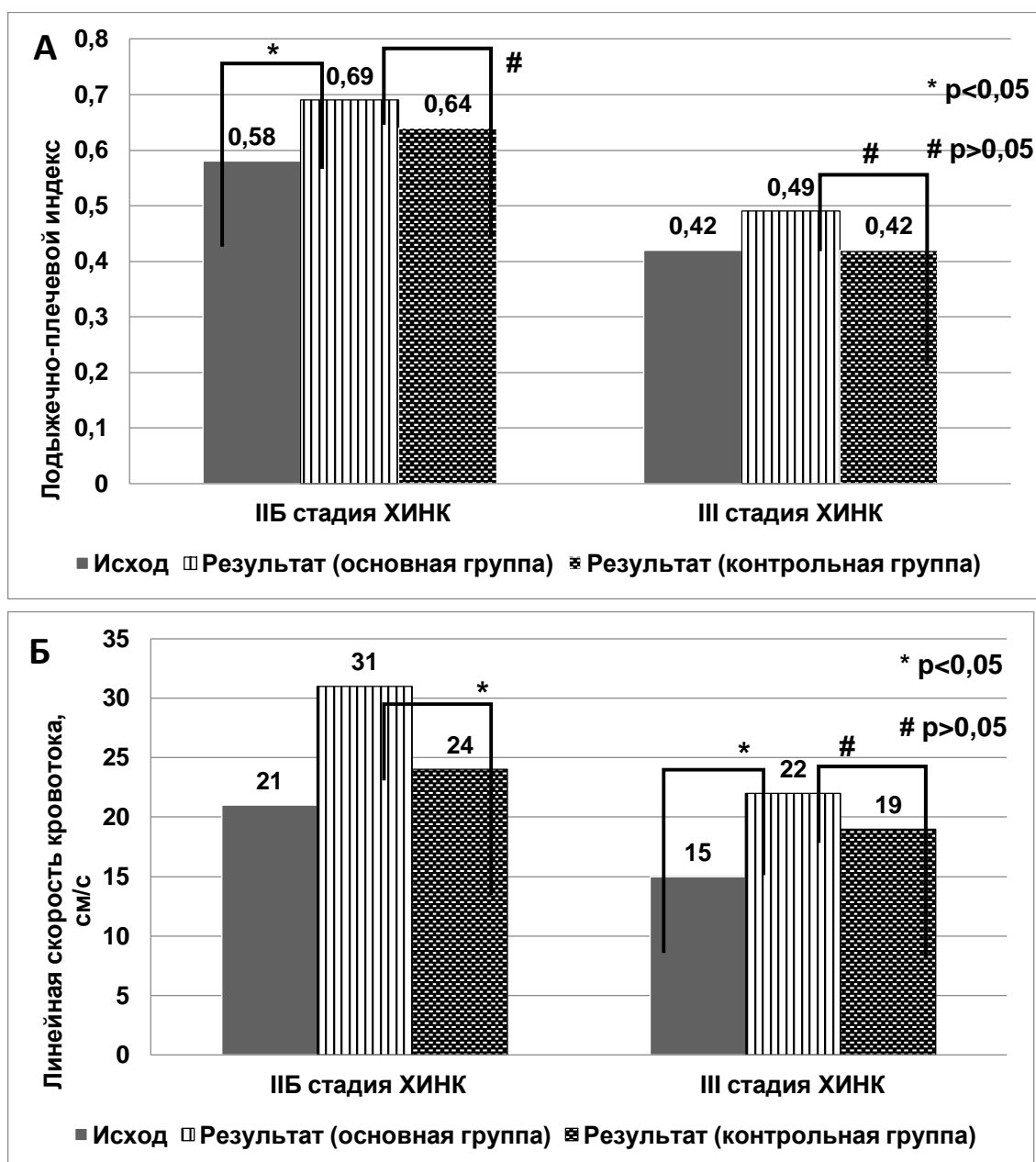
На рисунке №2 представлен график усредненных показателей динамики безболевого ходьбы, которая оценивалась в начале лечения и в отдаленном периоде.



**Рис. 2 Тредмил тест в группе комплексного консервативного лечения исходно и в отдаленном периоде. (\* По t-критерию Стьюдента)**

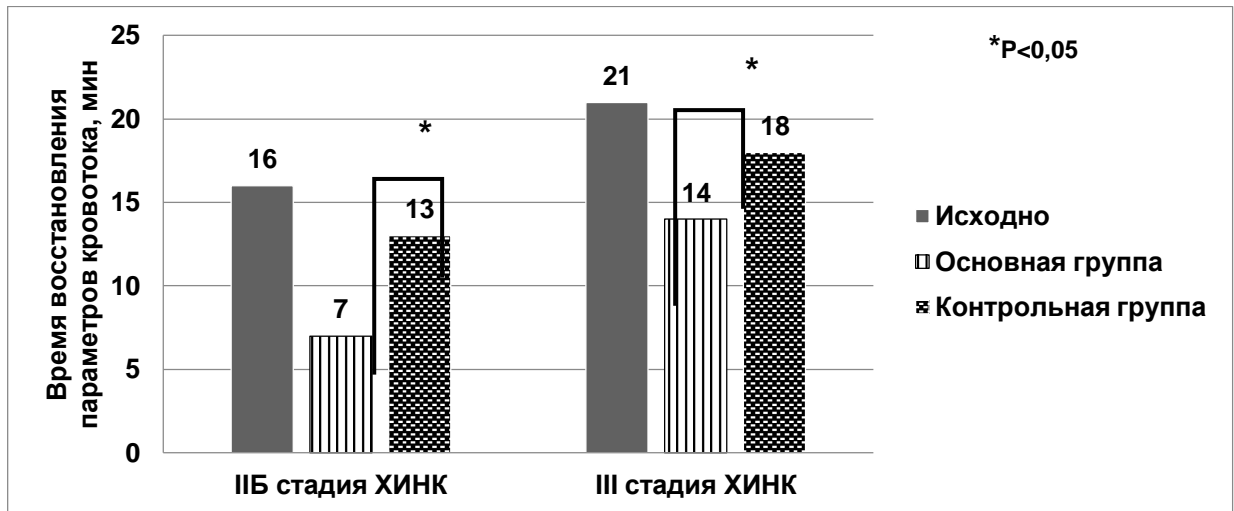
Показатели основной группы, в которой для лечения пациентов применялись генно-инженерные конструкции статистически значимы и достоверно увеличиваются непосредственно от начала лечения и сохраняют эту тенденцию вплоть до отдаленного периода наблюдения. Положительная динамика характерна как для пациентов с исходной IIБ ст. ХИНК, так и с исходной III ст. Необходимо отметить, что степень прироста дистанции как безболевого ходьбы, так и максимальной проходимой дистанции более выражена у пациентов со IIБ ст. ХИНК в исходе, и, соответственно, более значима статистически.

Прирост линейной скорости кровотока у пациентов в группе с исходной IIБ ст. ХИНК статистически значим и достоверен, особенно в отдаленном периоде наблюдения. Показатель лодыжечно-плечевого индекса изменился не столь существенно и не достиг порога статистической достоверности, но по абсолютным показателям полученные цифры в основной группе были выше чем в контрольной. Все это в совокупности может говорить об уменьшении периферического сопротивления микроциркуляторного русла у пациентов основной группы за счет развития новой и развитой капиллярной сети (Рис. 3).



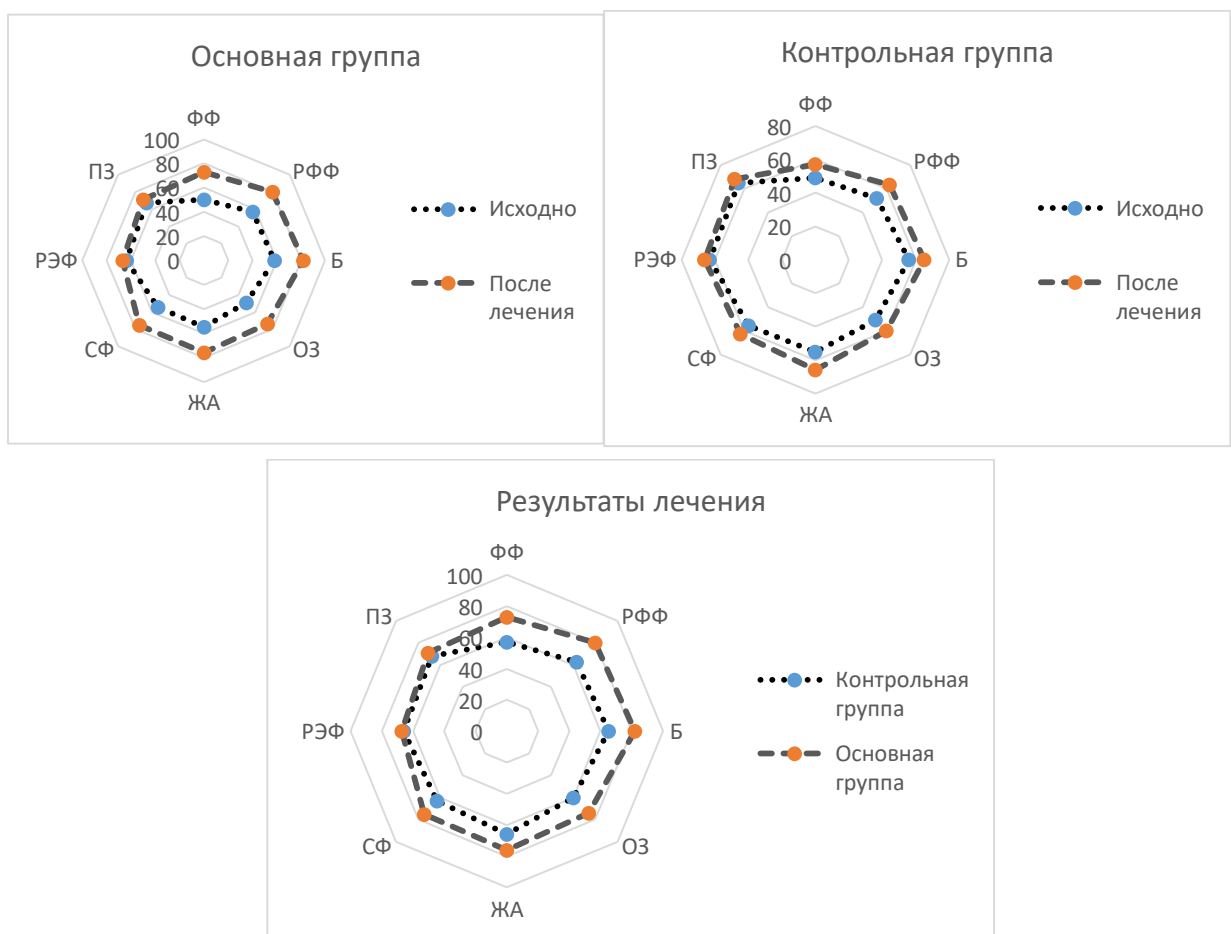
**Рис. 3** Лодыжечно-плечевой индекс (А) и линейная скорость кровотока (Б) у пациентов группы комплексного консервативного лечения. (\*, # По t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни)

Результаты прироста мышечной перфузии и времени восстановления исходных параметров кровотока демонстрируют схожие показатели с другими инструментальными методами исследования. Генно-инженерные конструкции совместно с комплексной консервативной терапией статистически достоверно увеличивают прирост мышечной перфузии по данным проведенных исследований сцинтиграфии мышц нижних конечностей (Рис. 4).



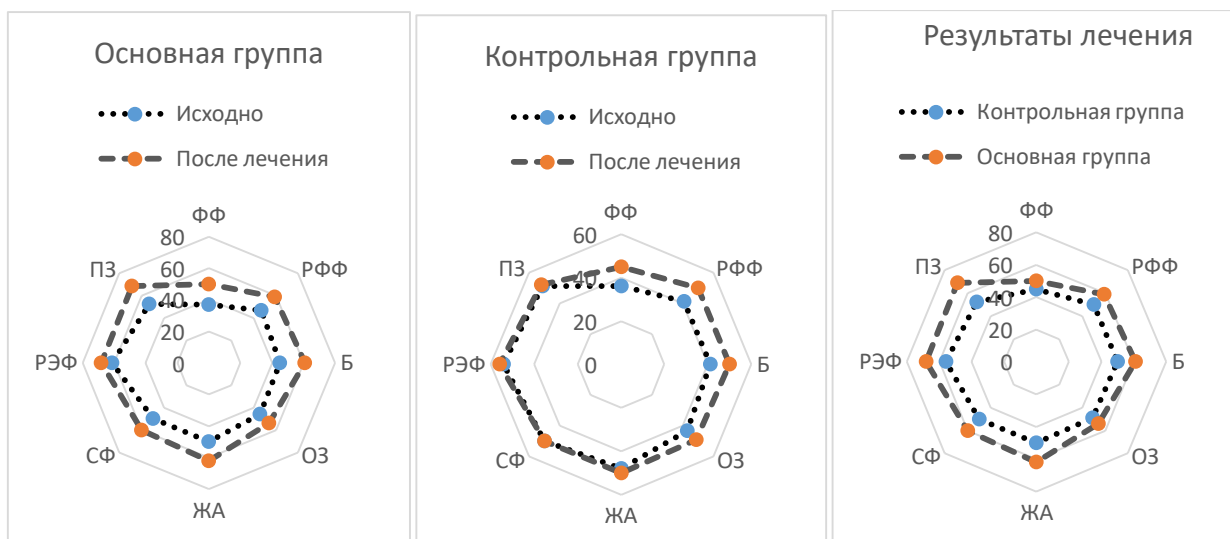
**Рис. 4** Время восстановления параметров кровотока в группе комплексного консервативного лечения. (\* По t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни)

Для оценки субъективного восприятия пациентами результатов своего лечения нами была проведена оценка качества жизни (Рис. 5 и 6).



**Рис. 5** Пациенты с исходной IIБ ст. ХИНК. Динамика показателей качества жизни в группе комплексного консервативного лечения





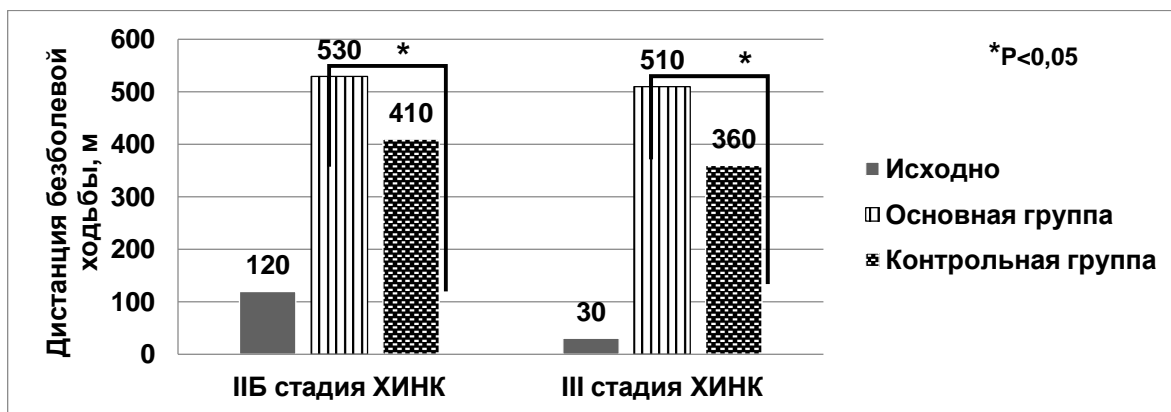
**Рис. 6 Пациенты с исходной III ст. ХИНК. Динамика показателей качества жизни в группе комплексного консервативного лечения.** (критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера, ранговая корреляция Спирмена)

По полученным данным можно сказать, что изначально уровень качества жизни снижен у всех пациентов с любой степенью ишемии за счет и физического, и психического компонентов. Однако после проведенного лечения отмечено, что пациенты контрольной группы продолжают считать и чувствовать себя больными людьми, в то время как пациенты основной группы имеют значимый прирост всех показателей качества жизни.

### **Использование генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза в комплексном хирургическом лечении.**

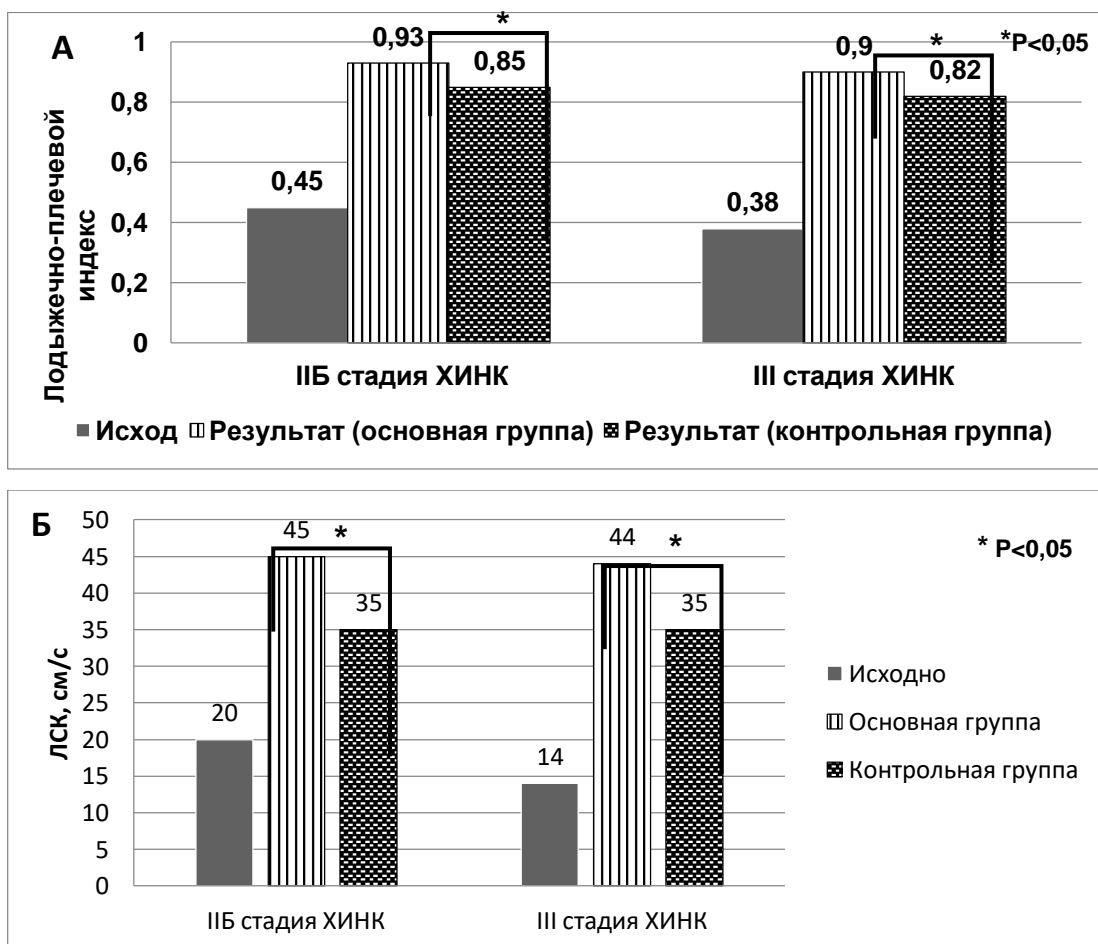
Клиническая эффективность одновременного выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей и применения генно-инженерных конструкций в составе комплексного хирургического лечения пациентов с ХИНК оценивалась по тем же параметрам, как и в группе консервативного лечения. Общая оценка результатов комплексного хирургического лечения проводилась с помощью критериев по шкале Rutherford и по показателям качества жизни.

Показатели дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимой дистанции значительно и статистически значимо выше у пациентов из основной группы по сравнению с пациентами контрольной, причем как для исходной II ст., так и для III ст. ХИНК (Рис. 7).



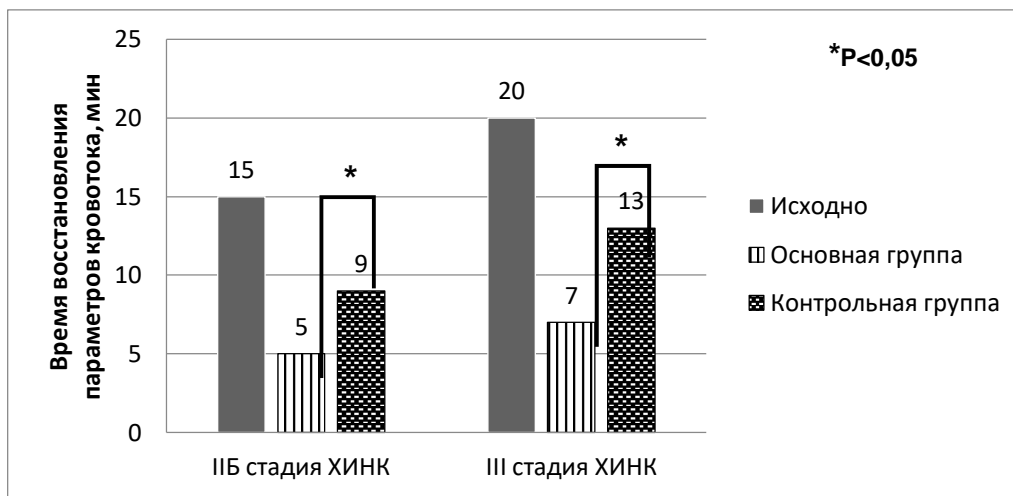
**Рис. 7** Тредмил тест в группе комплексного хирургического лечения исходно и в отдаленном периоде (\* По t-критерию Стьюдента)

Показатели линейной скорости кровотока и лодыжечно-плечевого индекса за время наблюдения представлены на рисунке 8.



**Рис. 8** Прирост лодыжечно-плечевого индекса (А) и динамика линейной скорости кровотока (Б) у пациентов группы хирургического лечения. (\* По t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни)

Статистически достоверные и значимые различия между основной и контрольной группами наблюдаются и при сцинтиграфии мышц и относительно времени восстановления параметров кровотока. Стоит отметить, что достоверные изменения появляются раньше у пациентов с исходной III ст. ХИНК, (с 3-го месяца наблюдения), нежели чем у пациентов с исходной IIБ ст. ХИНК (с 6-го месяца наблюдения). К концу первого года различия между основной и контрольной группой достигают максимума и сохраняются примерно на этом уровне в течение 3-х лет наблюдений (Рис.9).



**Рис. 9** Время восстановления параметров кровотока в группе комплексного хирургического лечения (\* По t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни)



**Рис. 10** Пациенты с исходной IIБ ст. ХИНК. Динамика показателей качества жизни в группе комплексного хирургического лечения



**Рис. 11 Пациенты с исходной III ст. ХИНК. Динамика показателей качества жизни в группе комплексного хирургического лечения**

(критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера, ранговая корреляция Спирмена)

В дополнении к вышеизложенным методам оценки эффективности комплексного хирургического лечения нами была проведена оценка качества жизни (Рис. 10 и 11).

По полученным данным можно сказать, что исходно уровень качества жизни снижен у всех пациентов с любой степенью ишемии за счет и физического, и психического компонентов.

Оценивая уровень качества жизни после проведенного хирургического лечения у пациентов как основной, так и контрольной групп отмечается его повышение по каждому из параметров. Данное улучшение качества жизни клинически значимо и более выражено у пациентов с исходной III ст. ХИНК. По большинству параметров после проведенного лечения качество жизни статистически значимо и достоверно улучшается у пациентов основной группы. Учитывая, что качество жизни пациентов улучшилось как за счет физического, так и за счет психического компонента здоровья, можно сделать вывод, что пациенты из основной группы лучше ощущают себя физически после проведенного комплексного хирургического лечения, а также психологически более удовлетворены результатом лечения.

### **Выводы:**

1. Анализ применения генно-инженерных конструкций сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 в сочетании с комплексными консервативными методами лечения пациентов с ХИНК демонстрирует достоверно лучшие результаты в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения:

- увеличение в 1,4 раза ДББХ у пациентов с ПБ ст. ХИНК и в 2,0 раза у пациентов с III ст. ХИНК в основной группе по отношению к контрольной ( $p < 0,05$ );
- увеличение мышечной перфузии в 2,7 и 4,7 раза у пациентов основных групп по отношению к контрольным с ПБ и III ст. ХИНК соответственно ( $p < 0,05$ );
- улучшение субъективных показателей по сравнению с классическими консервативными методами лечения ( $p < 0,05$ ).

2. Анализ применения генно-инженерных конструкций сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 в сочетании с хирургическими реваскуляризирующими операциями в лечении пациентов с ХИНК демонстрирует достоверно лучшие результаты в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения:

- увеличение в 1,3 раза ДББХ у пациентов с ПБ ст. ХИНК и в 1,4 раза у пациентов с III ст. ХИНК в основной группе по отношению к контрольной ( $p < 0,05$ );
- увеличение мышечной перфузии в 1,5 и 1,6 раза у пациентов основных групп по отношению к контрольным с ПБ и III ст. ХИНК соответственно ( $p < 0,05$ );
- улучшение субъективных показателей по сравнению с только хирургическими методами лечения ( $p < 0,05$ ).

3. Генно-инженерные конструкции стимуляции ангиогенеза VEGF-165 эффективны и безопасны в лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей ПБ и III ст. как в сочетании с хирургическими операциями, так и в качестве отдельного метода лечения. Достигнутые эффекты сохраняются в течение пяти лет и более

4. Наличие адекватного функционального резерва кровообращения нижних конечностей, обусловленного временем восстановления параметров кровотока, и сохранное проксимальное артериальное русло значительно улучшает прогноз лечения больных с применением генно-инженерных конструкций. При диффузном поражении артерий нижних конечностей и отсутствии адекватного функционального резерва кровообращения прогноз лечения ухудшается.

5. Качество жизни пациентов получавших комплексное лечение, основанное на сочетании реконструктивных операций, консервативной терапии и использовании генно-инженерных конструкций для стимуляции ангиогенеза достоверно лучше ( $p < 0,05$  как в группе комплексного консервативного лечения, так и в сочетании с хирургическими операциями у пациентов с исходными IIБ и III стадиями ХИНК) по таким параметрам как физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность болей, общее состояние здоровья, жизненная активность и психическое здоровье по сравнению с контрольной группой пациентов, в лечении которых генно-инженерные конструкции не использовались.

### **Практические рекомендации**

1. При наличии дистального поражения артерий нижних конечностей у пациентов с ХИНК необходимо применение генно-инженерных конструкций сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 для улучшения эффективности лечения.

2. При невозможности выполнения у пациентов реконструктивных сосудистых операций с целью улучшения качества жизни, увеличения вероятности сохранения конечности и предотвращения развития критической ишемии нижних конечностей необходимо применение генно-инженерных конструкций сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165.

3. При распространенном поражении артериального русла необходимо сочетание реконструктивных сосудистых операций и применения генно-инженерных конструкций сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-165 для улучшения отдаленных результатов лечения.

4. У пациентов с ХИНК IIБ-III рекомендуется применение генно-инженерных конструкций при достаточном функциональном резерве кровоснабжения нижних конечностей и при отсутствии его декомпенсации.

5. Рекомендуется повторное применение генно-инженерных конструкций при прогрессировании заболевания и ухудшении состояния с целью улучшения отдаленных результатов и качества жизни пациентов с ХИНК.

#### **Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации**

1. Гавриленко А.В. Отдаленные результаты применения генно-инженерных конструкций на основе эндотелиального фактора роста VEGF165 «Неоваскулген» в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. / Гавриленко А.В., Воронов Д.А., **Олейник Е.М.** // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. – Том 8. - №3. - с.39-43.

2. Гавриленко А.В. Улучшает ли результаты хирургического лечения применение генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора VEGF 165 у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей? / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.** // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XXI съезд сердечно-сосудистых хирургов. – 2015. - Том 16. - №6. - с. 245.

3. Гавриленко А.В. Эффективность применения генно-инженерных конструкций VEGF165 в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей. / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.** // Анналы хирургии. – 2015. - №6. – с.5-9.

4. Гавриленко А.В. Инновационные технологии в сосудистой хирургии для комплексного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.** // Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Хирургия XXI век: соединяя традиции и инновации». – 2016. - с. 36.

5. Гавриленко А.В. Десятилетние результаты применения генно-инженерных конструкций для стимуляции ангиогенеза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.** // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XXII съезд сердечно-сосудистых хирургов. – 2016. - Том 17. - №6. - с.234.

6. Гавриленко А.В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием

инновационных технологий. / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.** // Материалы XXXIII международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии». – 2017. - Том 23. - №2. - с.89-90.

7. Гавриленко А.В. Комплексный подход к лечению пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с использованием инновационных генно-инженерных конструкций. / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.**// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Сердечно-сосудистые заболевания. XXI Ежегодная сессия «НЦССХ им.А.Н. Бакулева» Минздрава России с Всероссийской конференции молодых ученых. – 2017. - Том 18. - №3. - с.66.

8. Gavrilenko. A.V. Genetically Engineered Constructs in the Comprehensive Treatment of Patients with Chronic Lower Limb Ischemia. / Gavrilenko A.V., **Oleynik E.M.** // 26th Annual Meeting ASCVTS. – 2018. – p.215.

9. Гавриленко А.В. Комплексное лечение пациента с болезнью Бюргера с применением генно-инженерных конструкций VEGF165. / Гавриленко А.В., **Олейник Е.М.** // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Том 25. - №1. – с.177-180.

### **Список сокращений**

Б – интенсивность боли

АСБ - атеросклеротическая бляшка

Дmax – максимально проходима дистанция

ДББХ – дистанция безболевой ходьбы

ЖА – жизненная активность

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛСК – линейная скорость кровотока

ОЗ – общее состояние здоровья

ПЗ – психическое здоровье

РФФ – ролевое физическое функционирование

РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

СФ – социальное функционирование

ФФ – физическое функционирование

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vessel endothelial growth factor)