

Современный взгляд на лечение заболеваний периферических артерий нижних конечностей: роль генной инженерии

Рафаэл Манвелян^{1,*}, Арен Есаян¹, Армине Саваян²

¹Медицинский центр “Бест Лайф”, Ереван, Армения

²Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, Ереван, Армения

АБСТРАКТ

Заболевания периферических артерий (ЗПА) остаётся растущей глобальной проблемой здравоохранения. Распространённость этих заболеваний растёт во всем мире, и ими страдают более 200 миллионов человек. Лечение ЗПА с умеренными проявлениями включает исключение факторов риска, физические упражнения, назначение антитромботических препаратов и цилостазола или, возможно, пентоксифиллина в зависимости от симптоматики. Тяжелое течение заболеваний артерий нижних конечностей обычно требует эндоваскулярной коррекции (ангиопластики) или хирургической операции шунтирования, а также может привести к ампутации; смертность высока. Прогноз, в целом, при лечении, не удовлетворяет полно-

стью специалистов. Генная терапия даёт возможность изменить клиническое течение ЗПА с помощью стратегий, которые увеличивают сосудистое снабжение посредством ангиогенеза и артериогенеза, улучшая перфузию мышц и функцию ишемизированных нижних конечностей. В статье обсуждаются подходы генной терапии в контексте ЗПА, включая случаи перемежающейся хромоты и критической ишемии конечностей, а также перспективы стратегий на основе аденоассоциированного вируса, обеспечивающих не только фактором роста эндотелия сосудов, но и рядом других медиаторов в качестве потенциальных новых терапевтических средств.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, генная инженерия, неоангиогенез

ВВЕДЕНИЕ

Периферические артериальные заболевания, приводящие к стенозам или окклюзиям артерий, снабжающих нижние конечности, примерно в 95% случаев обусловлены атеросклерозом, а в 5% иными состояниями, в частности, аутоиммунными поражениями [1].

Заболевание периферических артерий (ЗПА) нижних конечностей можно определить как обструктивное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей от дистальной части аорты до стопы с клиническими симптомами и отклонениями при неинвазивной или инвазивной сосудистой диагностике, приводящее к нарушению кровообращения в одной или обеих нижних конечностях.

При ЗПА нижних конечностей констатируется показатель лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), выходящий за пределы нормы (0.9-1.4), что характерно при окклюзионном поражении артерий нижних конечностей, и в то же время выявляет пациентов с высоким риском потенциальных сердечно-сосудистых осложнений [2,3].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ЧАСТОТА СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЗПА

По оценкам, распространённость ЗПА составляет >200 миллионов человек во всём мире и >14 миллионов в США [4,5] где прогнозируемые расходы для системы здравоохранения составляют >21 миллиарда долларов в год [6]. Распространённость ЗПА увеличивается с воз-

*Автор-корреспондент: rafaelmanv@yahoo.com , +374914271631
DOI: 10.54235/27382737-2024.v4.3-05

растом, при этом 3% лиц в возрасте <60 лет и 15%-20% лиц в возрасте >70 лет страдают от этих заболеваний [7]. ЗПА связано с высоким риском сопутствующей патологии. Пациенты с ЗПА подвержены большему риску инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с теми, у кого нет ЗПА [8]. Сахарный диабет (СД) и курение остаются двумя наиболее распространёнными факторами риска ЗПА [4,9].

ЗПА среди мирового населения оценивались в многочисленных эпидемиологических трудах с различными дизайнами исследований.

В исследовании стратифицированных по возрасту мужчин и женщин в возрасте от 55 до 74 лет были опрошены 1592 участника в период с 1987 по 1988 гг. с применением опросника Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по перемежающейся хромоте в комбинации с измерением ЛПИ. Распространённость перемежающейся хромоты составила 4.5% с одинаковой частотой у обоих полов [10].

Исследование HUNT, в которое были приглашены люди в возрасте ≥20 лет в период с 1995 по 1997 гг. для скрининга, определило распространённость перемежающейся хромоты в субпопуляции из почти 20,000 человек в возрасте от 40 до 69 лет. Распространённость ЗПА составила 1.1% для мужчин и 1.2% для женщин этой группы населения [11].

В многоцентровом немецком эпидемиологическом исследовании были вовлечены 6880 пациентов, обратившихся за первичной медико-санитарной помощью в возрасте ≥65 лет. Перемежающаяся хромота, по оценке анкеты ВОЗ, была зарегистрирована у 3.6% мужчин и 2.3% женщин [8].

Наблюдения Eid и соавт. показали в период с 1990 по 2019 гг. почти двукратное увеличение общей глобальной распространённости ЗПА на 100,000 человек с минимума в 1990 г. в 1143 пациента до максимума в 2019 г. в 3141 пациент. Этот рост в первую очередь произошёл за счёт более высоких показателей среди стран с высоким социально-демографическим индексом (например, США – 2219/100,000 человек, Дания – 2701/100,000 человек). Напротив, самые низкие показатели заболеваемости наблюдались в странах с низким социально-демографическим индексом (например, Нигер – 424/100,000 человек; Афганистан – 435/100,000 человек) [12].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗПА

Было разработано большое число классификаций ЗПА для разных целей на основе симптоматики и анатомической локализации поражения.

Классификация Фонтэна (1954) полностью основана на клинических симптомах и до сих пор широко используется в повседневной практике [13].

Классификация Рутерфорда, опубликованная в 1986 г. с пересмотром в 1997 г., также учитывает симптомы пациентов, но добавляет больше объективных характеристик, определяемых неинвазивными методами, в частности, измерения ЛПИ. Данная классификация широко используется как в клинической практике, так и в научных изысканиях и облегчает определение адекватных путей лечения пациентов с ЗПА [14].

Модифицированный Трансатлантический межобщественный консенсусный документ (TASC II, 2007 год) был направлен на предоставление рекомендаций, касающихся всех типов ЗПА нижних конечностей [15].

Европейское общество сосудистых хирургов предложило новую систему классификации ЗПА нижних конечностей, основанную на 3 основных факторах, влияющих на риск ампутации конечности: рана (W – wound), ишемия (I – ischemia) и инфекция стопы (Fi – Foot infection) – классификация WiFi. Система также охватывает пациентов с СД, ранее исключённых из концепции критической ишемии конечностей из-за их комплексного клинического состояния [16].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ

В настоящее время обсуждаются различные подходы к лечению ЗПА. Существует большое число работ и данных относительно показаний к инвазивным и неинвазивным методам лечения.

Хотя хирургические и эндоваскулярные методы являются многообещающими при симптоматических ЗПА, прогрессирующий характер атеросклероза и окончательная проходимость сосудов после ангиопластики/стентирования и шунтирования часто приводят к тому, что пациенты повторно обращаются с усугублением хромоты или критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Часто эта группа имеет огра-

ниченные возможности для реконструкции, и значительная часть остаётся с некупируемой болью в покое или нежизнеспособной стопой. Эффективных фармакологических схем для этой ситуации зачастую не существует, и во многих случаях единственным вариантом является ампутация конечности. После ампутации заболеваемость и смертность особенно высоки: 30% пациентов с сосудистыми ампутациями теряют контралатеральную конечность в течение 2 лет, а 50% умирают в течение 5 лет [17].

Основой для негативных результатов может явиться многоуровневое поражение периферического артериального русла. СД остаётся подчёркнутым фактором риска развития как ЗПА, так и КИНК. Недавние мета-аналитические исследования показали, что риск ЗПА у пациентов с СД по сравнению с теми, у кого нет диабета, составляет 1.96 у женщин и 1.84 у мужчин [17].

Кокренский систематический обзор не показал существенной разницы между шунтированием и чрескожной ангиопластикой по показателям смертности или ампутации [18].

Модифицированный TASC II по лечению ЗПА советует разрабатывать терапевтическую стратегию на основе морфологии бляшки [7].

Современные протоколы рекомендуют изменение образа жизни и управление факторами риска для всех стадий ЗПА [7,9,12,14,19]. При перемежающейся хромоте вазоактивные препараты и контролируемые физические упражнения считаются стандартными для достижения увеличения дистанции ходьбы. Реваскуляризация (ангиопластика/стентирование, открытая сосудистая хирургия) не рекомендуется на бессимптомной стадии; рекомендуется только в исключительных случаях при КИНК, если консервативное лечение не даёт результата.

Вышеописанное обуславливает большой интерес к разработке альтернативных вариантов лечения и внедрению в клиническую практику методов сохранения конечности, основанных, в частности, на генных технологиях, обуславливающих терапевтический ангиогенез, основной целью которого является улучшение тканевой перфузии путем формирования разветвлённой коллатеральной сосудистой сети [19].

Неоангиогенез представляет собой сложный многоэтапный процесс, на который влияет множество факторов роста и их ингибиторов, цитокины, протеазные системы, внеклеточные

матриксные белки. Ещё одним механизмом улучшения кровотока в ишемизированной конечности является ангиогенез (коллатерализация), который не сопровождается формированием новых сосудов [20].

Генная терапия является перспективной стратегией для лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий. В исследованиях описано применение у пациентов с перемежающейся хромотой и КИНК, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – VEGF121, VEGF165), фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста фибробластов (FGF-1, FGF-4). Они доставляются в очаг неоангиогенеза непосредственно в виде рекомбинантных белков или опосредованно вирусными векторами или, чаще, ДНК-плазмидами, кодирующими эти факторы [21].

За последнее десятилетие наблюдается ренессанс в применении генных технологий с методами терапии, одобренными либо Управлением по делам продовольствия и медикаментов США (FDA), либо Европейским агентством лекарственных средств для различных показаний [22,23]. Авторы высказали мнение, что «генная терапия является самой захватывающей областью биотехнологий» [7]. Действительно, FDA прогнозирует, что к 2025 году на рынок ежегодно будет выходить от 10 до 20 таких методов терапии [24]. Векторы, широко используемые в приложениях генной терапии, включают невирусную плазмидную ДНК [22].

В исследовании TRAFFIC использовали рекомбинантный фактор роста фибробластов (rFGF-2) в виде 1-2-кратной внутриартериальной инфузии у 190 больных с перемежающейся хромотой. В 90-дневный период было отмечено статистически значимое увеличение длительности ходьбы на 1.77 мин. при однократном и 1.54 мин. при двукратном введении в сравнении с плацебо [25].

В исследовании HGF-STAT у 105 больных с КИНК оценивали эффект внутримышечного (в/м) введения HGF в малой, средней и большой дозировке. В срок 6 месяцев в группе введения препарата в дозе 4.0 мг показатель чрескожной напряжённости кислорода (TcPO₂) был статистически значимо выше, чем в группе плацебо и при использовании более низких дозировок ($p=0.0015$). Все остальные показатели между группами не отличались [26]. В последующих

наблюдениях продемонстрировано положительное влияние препарата на гемодинамические показатели и выраженность болей покоя. Хотя в 12-месячный период заживление трофических язв в основной группе отмечено в 31%, а в группе плацебо – 0%, различия не были статистически значимы. Также не было отмечено различий в показателях больших ампутаций (29% и 33%) и летальности (19% и 17%) [27].

В исследовании TALISMAN фазы 2 (NCT00798005) приняли участие 125 пациентов, и было отмечено значительное избежание ампутаций в течение 12 месяцев – 73% у пациентов, получавших плазмиду FGF, по сравнению с 48% у пациентов, получавших плацебо, без вариантов реваскуляризации ($p=0.009$). Полное заживление язв в течение 6 месяцев произошло у 14% в группе плацебо и у 20% в группе лечения (незначительно) [28]. В отдельном исследовании учёные продемонстрировали доказательство концепции генной терапии, когда они идентифицировали плазмиду FGF, информационную РНК и белок в образцах ампутации пациентов с КИНК, которым делали инъекции плазмиды FGF перед ампутацией [29]. Эти результаты привели к исследованию фазы 3 – исследованию TAMARIS (NCT00566657) [30]. В этом исследовании приняли участие 525 пациентов из 30 стран, у которых была либо ишемическая язва, либо небольшая гангрена. Однако исследование TAMARIS не смогло показать разницу в избежании ампутации по сравнению с плацебо у пациентов с хронической ишемией угрожающей конечностям (63% в группе лечения против 67% в группе плацебо) [31]. Избежание ампутаций для обеих групп было аналогично таковому для пациентов, получавших лечение плазмидой FGF в исследовании TALISMAN фазы 2. Вероятным объяснением различных результатов, наблюдаемых в исследованиях TALISMAN фазы 2 и TAMARIS фазы 3, является ошибка типа в более раннем исследовании.

В исследовании VIROMED использование изоформ HGF у 22 пациентов с КИНК продемонстрировало статистически значимое снижение болей покоя, увеличение показателей ЛПИ и TcPO₂. Заживление трофических язв отмечено у 6 из 9 пациентов [32].

Несколько клинических испытаний оценили плазмиду HGF в лечении пациентов с КИНК и отсутствием возможности реваскуляризации.

Ранние испытания фазы 2 (NCT00189540, NCT00060892) показали, что генная терапия плазмидой HGF может улучшить TcPO₂ и показатели боли у пациентов с КИНК по сравнению с плацебо, но это не привело к улучшению показателей ампутаций [26,27]. Японское испытание 40 пациентов продемонстрировало значительное улучшение в составной конечной точке улучшения боли в покое у пациентов без язв или уменьшения размера язвы у пациентов с язвами через 12 недель (70.4% против 30.8%, $p=0.014$) [32]. Показатели ампутаций через 12 месяцев не сообщались.

На 2019 год не существовало одобренных FDA генных терапий для лечения пациентов с КИНК.

Биологическая или регенеративная медицина включает генную терапию и клеточную терапию. Эти методы лечения обладают потенциалом для ускорения заживления ран и предотвращения ампутации у пациентов, у которых в противном случае нет возможности для реваскуляризации.

Терапевтический ангиогенез определяется как рост новых кровеносных сосудов из уже существующих кровеносных сосудов в ответ на стимуляцию факторами роста. Было показано, что это происходит на животных моделях ишемии задних конечностей и может быть вызвано либо ангиогенными белками, такими как VEGF, либо клеточной терапией с использованием стволовых клеток или аспирата костного мозга. Концепция ангиогенеза была введена в клиническую сферу Джеффри Изнером в начале 1990-х годов [33]. Было показано, что различные факторы роста, включая VEGF, HGF и FGF, способствуют ангиогенезу на животных моделях. Короткий период полураспада этих белков привёл к использованию генной терапии для поддержания устойчивой экспрессии в ишемизированной конечности. Большинство клинических испытаний на сегодняшний день использовали в/м инъекцию либо гена, либо клеточной терапии. Текущие исследования в этой области включают альтернативные векторы для безопасного усиления долгосрочной экспрессии генов.

Предполагаемый механизм клеточной терапии включает либо дифференциацию стволовых клеток в сосудистые клетки после инъекции в гипоксическую конечность, либо индукцию

экспрессии ангиогенного фактора роста, опять же из-за относительной гипоксии тканей в ишемической конечности. Общие опасения по поводу безопасности ангиогенной терапии были связаны с потенциалом «нецелевого» ангиогенеза, что может привести к стимулированию скрытого роста опухоли или ускоренному прогрессированию диабетической пролиферативной ретинопатии. На сегодняшний день эти опасения не возникали в завершённых клинических испытаниях ангиогенной терапии.

В настоящее время существуют методы генной терапии для ЗПА на основе плазмид. Плазмиды представляют собой кольцевые двухцепочечные молекулы ДНК, содержащие экспрессионную кассету с промотором, управляющим транскрипцией трансгена, кодирующего терапевтический белок [33]. Первой была Неоваскулген (Neovasculgen), невирусная суперспиральная плаزمид, кодирующая VEGF для в/м введения при КИНК, одобренная в России и Украине в 2011 и 2013 гг., соответственно [34,35]. Другим была Collatogene, голая плазмид, кодирующая HGF, также вводимая в/м при КИНК, одобренная в Японии в 2019 г. [36]. Невирусные плазмиды обычно имеют сравнительно низкий уровень и временную экспрессию генов после в/м инъекции [37].

Препарат Неоваскулген является апробированным и достойным продуктом генной инженерии для лечения ЗПА, разработанный «Институтом стволовых клеток человека» и вошедший в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения Российской Федерации в 2011 г. Неоваскулген в настоящее время является единственным в мире разрешённым к применению в клинической практике препаратом на основе невирусной ДНК. Неоваскулген предназначен для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Препарат восстанавливает кровообращение, обогащает обеднённые кислородом и питательными веществами клетки и ткани. Он представляет собой высокоочищенную кольцевую ДНК, несущую ген VEGF165. На сегодняшний день представлены результаты 5-летнего сравнения традиционного лечения ($n=46$) и лечения в сочетании с применением препарата генной терапии ($n=46$). Эффективность лечения препаратом Неоваскулген в сочетании с консервативным лечением выражается в уве-

личении показателей качества жизни в сроки 1, 3-5 лет после лечения и дистанции безболевого ходьбы в среднем до 500% ($p=0.007$) [38].

В России в мультицентровом проспективном клиническом исследовании изучалась эффективность в/м двукратного применения препарата VEGF165 (Неоваскулген) у 100 больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий. Частота клинического успеха в основной группе составила 94% против 37.5% в группе контроля ($p<0.0001$). Статистически значимые различия отмечены для дистанции безболевого ходьбы (выше на 110% в основной группе), ЛПИ (выше на 11.11% в основной группе), ТсРO2 (выше на 11.38% в основной группе), линейной скорости кровотока (выше на 55.12% в основной группе), показателей физического здоровья, определенных по опроснику SF-36. Лечение не сопровождалось осложнениями и побочными реакциями, ассоциированными с введением препарата [39]. В открытом проспективном контролируемом исследовании оценивалась эффективность использования генно-инженерных технологий терапевтического ангиогенеза в лечении 160 больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий как в качестве самостоятельного метода, так и в составе комплексной терапии. Отмечена эффективность метода при комплексном лечении на любой стадии ишемии, преимущественно в отдалённом послеоперационном периоде [40]. Схожие данные, а также улучшение оксигенации тканей, показателя сохранения конечности и снижение количества осложнений, отсроченном развитии тромбоза сосудов конечности получены в других исследованиях у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий, в том числе с СД, при использовании в комплексном лечении генно-инженерного препарата Неоваскулген [41-43]. Исследование отдалённых результатов лечения (2-3 года) у 121 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий показало преимущество использования генотерапевтического ангиогенеза в сравнении с методами поясничной симпатэктомии и реваскуляризирующей остеотрепанации по показателям прироста ЛПИ, линейной скорости кровотока, увеличения дистанции безболевого ходьбы и сохранения конечности [44].

В ходе клинического исследования (NCT02369809) на 210 пациентах (контрольная

группа, не получавшая Неоваскулген, составляла 60 пациентов, а опытная группа {n=150} получала лечение препаратом в виде двух в/м инъекций в общей дозе 2.4 мг) с хронической ишемией конечностей II-III стадии в 33 медицинских учреждениях России и Украины, были получены следующие результаты: дистанция безболевого ходьбы в опытной группе через 6 месяцев после начала исследования увеличилась на 177% ($p=0.0001$), тогда как в контрольной группе среднее значение не изменилось ($p=0.218$); наибольший терапевтический эффект наблюдался при III стадии заболевания; побочных эффектов не было зарегистрировано [34].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RAVE оценивало эффективность и безопасность в/м введения VEGF121 у 105 пациентов. Использование высоких и низких доз не имело различий в длительности ходьбы на 12 неделе, как и показатели ЛПИ, качества жизни на 12 и 26 неделях. Введение препарата ассоциировалось с увеличением выраженности периферического отека, однако серьезных осложнений и побочных эффектов зарегистрировано не было [44].

Анализируя полученные данные, многие исследователи свидетельствуют о том, что при процедурах терапевтического ангиогенеза комбинированное в/м и внутриартериальное введение клеток не имеет клинических преимуществ

перед применением их в виде в/м инъекций, даже без учёта возможных осложнений и побочных эффектов [45-47].

Ранние опасения по поводу нецелевого ангиогенеза и возможности прогрессирования диабетической пролиферативной ретинопатии или скрытого роста опухоли привели к существенным ограничениям в критериях включения и исключения для участия в этих исследованиях. Поскольку исследования продемонстрировали приемлемые показатели безопасности для этой терапии и потенциальные опасения по поводу нецелевых ангиогенных осложнений уменьшились, эти ограничения с тех пор уменьшились.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании накопленных в течение последних 20 лет данных международных исследований, терапевтический ангиогенез является перспективным направлением лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий и критической ишемии нижней конечности. Вместе с тем, терапевтический ангиогенез требует продолжения дальнейших изысканий и оптимизации дизайна работ для окончательного определения места этой инновационной технологии в лечении пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий и критической ишемии нижней конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diehm C, Schuster A, Allenberg J et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95e105
2. Hardman R, Jazaeri O, Yi J et al. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31:378e88
3. Sartipy F, Lundin F, Wahlberg E, Sigvant B. Cardiovascular longterm outcome and prophylactic treatment patterns in peripheral arterial disease in a population-based cohort. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:310e20
4. Benjamin E, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528
5. Hirsch A, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet*. 2013;382:1312-4
6. Alsaigh T, Di Bartolo B, Mulangala J et al. Bench-to-bedside in vascular medicine: optimizing the translational pipeline for patients with peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;128:1927-43
7. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45S:S5-S67
8. Olin J, Sealove B. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:678-92
9. Fowkes F, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40
10. Fowkes F, Housley E, Cawood E et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20:384e92
11. Jensen S, Vatten L, Romundstad P, Myhre H. The prevalence of intermittent claudication. Sex-related differences have been eliminated. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:209e12
12. Eid M, Mehta K, Barnes J et al. Global burden of peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2023;77(4):1119-26
13. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. 1954;21:499e533

14. Rutherford R, Baker J, Ernst C et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517e38
15. TASC Steering Committee, Jaff M, White C et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Vasc Med.* 2015;20(5):465-78
16. Gao X, Tong Z, Wu Y et al. Similarities and differences in peripheral artery disease between China and Western countries. *J Vasc Surg.* 2021;74(4):1417-24.e1
17. Earnshaw J, Murie JA (eds) Non-surgical treatment of critical leg ischaemia. In: *The Evidence for Vascular Surgery* (2nd ed.). Shrewsbury. 2007:81-90
18. Khachigian L, Varcoe R, Suoranta T et al. Gene therapeutic strategies for peripheral artery disease and new opportunities provided by adeno-associated virus vectors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(6):836-51
19. Mughal N, Russell D, Ponnambalam S, Homer-Vanniasinkam S. Gene therapy in the treatment of peripheral arterial disease. *Br J Surg.* 2012;99(1):6-15
20. Aboyans V, Ricco J, Bartelink M et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55:305-68
21. Conte M, Pomposelli F, Clair D et al. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61:2S-41S
22. Gerhard-Herman M, Gornik H, Barrett C et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1465-508
23. Carthy ER. Lower limb peripheral arterial disease (clinical guideline 147): a guideline summary. *Ann Med Surg (Lond).* 2013;2(1):26-30
24. Зорькин А, Дрожжин Е, Кательницкий И, Мазайшвили К. Терапевтический ангиогенез у больных с облитерирующими заболеваниями артерий и синдромом критической ишемии нижних конечностей: возможности терапии с позиций доказательной медицины. *Практическая медицина.* 2018;16(6):218-24
25. Lederman R, Mendelsohn F, Anderson R et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2053-8
26. Powell R, Simons M, Mendelsohn F et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2008;118(1):58-65
27. Powell R, Goodney P, Mendelsohn F et al. HGF-0205 Trial Investigators. Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration: results of the HGF-0205 trial. *J Vasc Surg.* 2010;52(6):525-30
28. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther.* 2008;16(5):972-8
29. Baumgartner I, Chronos N, Comerota A et al. Local gene transfer and expression following intramuscular administration of FGF-1 plasmid DNA in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther.* 2009;17(5):914-21
30. Belch J, Hiatt W, Baumgartner I et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377:1929-37
31. Gu Y, Zhang J, Guo L et al. A phase I clinical study of naked DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor to treat patients with critical limb ischemia. *J Gene Med.* 2011;13(11):602-10
32. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther.* 2010;17:1152-61
33. Conte M, Bradbury A, Kolh P et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia [published correction appears in *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(3):492-3] [published correction appears in *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(1):158-9]. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1-S109
34. Deev R, Plaksa I, Bozo I, Isaev A. Results of an international postmarketing surveillance study of pl-vegfl65 safety and efficacy in 210 patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17:235-42
35. Deev R, Plaksa I, Bozo I et al. Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with pl-vegfl65 for intermittent claudication. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12:237-46
36. Ylä-Herttua S. Gene therapy of critical limb ischemia enters clinical use. *Mol Ther.* 2019;27(12):2053
37. Ramamoorth M, Narvekar A. Non-viral vectors in gene therapy. an overview. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(1):GE01-GE6
38. Червяков Ю, Власенко О. Качество жизни у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей при использовании стан дартного лечения и терапевтического ангиогенеза. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):87-92
39. Швальб ПГ, Гавриленко АВ, Калинин РЕ и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIB-III фаза клинических испытаний). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011;6(3):76-83
40. Кательницкий И, Кательницкий И, Алексеева Г. Первый опыт количественной оценки результатов терапевтического ангиогенеза. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2012;7(4):83-5
41. Кательницкий И, Мурадов А. Современные возможности реваскуляризации подколенно-тибиального сегмента у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Успехи современной науки и образования.* 2017;1(1):19-24
42. Калинин Р, Сучков И, Деев Р и др. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018;24(2):33-40
43. Червяков ЮВ, Староверов ИН, Власенко ОН и др. Отдалённые результаты лечения больных с хронической

ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генотерапии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016;22(1):29-37

44. Rajagopalan S, Mohler E, Lederman R et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. Circulation. 2003;108(16):1933-8
45. Bartsch T, Brehm M, Zeus T et al. Transplantation of autologous mononuclear bone marrow stem cells in

patients with peripheral arterial disease (the TAM-PAD study). Clin Res Cardiol. 2007;96(12):891-9

46. Franz R, Parks A, Shah K et al. Use of autologous bone marrow mononuclear cell implantation therapy as a limb salvage procedure in patients with severe peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2009;50(5):1378-90
47. van Tongeren R, Hamming J, Fibbe W et al. Intramuscular or combined intramuscular/intra-arterial administration of bone marrow mononuclear cells: a clinical trial in patients with advanced limb ischemia. J Cardiovasc Surg. 2008;40(1):51-8

Contemporary view on the treatment of lower limb peripheral arterial diseases: the role of genetic engineering

Rafael Manvelyan¹, Aren Yesayan¹, Armine Savayan²

¹Medical Center “Best Life”, Yerevan, Armenia

²Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia

ABSTRACT

Peripheral arterial disease (PAD) remains a growing global health problem. Its prevalence is increasing worldwide, affecting more than 200 million people. Treatment of moderate disease includes risk factor elimination, exercise, antithrombotic agents, and Cilostazol or possibly Pentoxifylline depending on symptoms. Se-

vere lower limb PAD usually requires endovascular correction (angioplasty) or bypass surgery and may lead to amputation; mortality is high. The prognosis, in general, with treatment, is not fully satisfactory for specialists. Gene therapy offers the opportunity to modify the clinical course of PAD using strategies that increase vascular supply through angiogenesis and arteriogenesis, improving muscle perfusion and function in ischemic lower limbs. This paper discusses gene therapy approaches in the context of PAD, both intermittent claudication and critical limb ischemia, and the prospects for adeno-associated virus-based strategies delivering not only vascular endothelial growth factor but also a range of other mediators as potential new therapeutic agents.

Keywords: peripheral arterial diseases, genetic engineering, neoangiogenesis

Ժամանակակից հայացք ստորին վերջույթների ծայրամասային զարկերակների հիվանդությունների բուժմանը. գենետիկական ինժեներիայի դերը

Ռաֆայել Մանվելյան¹, Արեն Եսայան¹, Արմինե Սավայան²

¹«Բեսթ Լայֆ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

²Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոն, Երևան, Հայաստան

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Ծայրամասային զարկերակների հիվանդությունը (ԾՂՀ) շարունակում է մնալ աճող գլոբալ առողջապահական խնդիր: Դրա տարածվածությունն աճում է ամբողջ աշխարհում՝ ախտահարելով ավելի քան 200 միլիոն մարդու: Հիվանդության չբարդացած դեպքերում բուժումը ներառում է դիսկի գործոններից խուսափում, ֆիզիկական վարժություններ, հակաթրոմբոզային դեղամիջոցներ և ցիլոստազոլ կամ, հնարավոր է, պենտոքսիֆիլին՝ կախված ախտանիշներից: Ստորին վերջույթների ԾՂՀ-ն սովորաբար պահանջում է ներանոթային մի-

ջամտություն (անգիոպլաստիկա) կամ շրջանցման վիրահատություն (շունտավորում), և կարող է հանգեցնել անդամահատման. մահացության հավանականությունը բարձր է: Ընդհանուր առմամբ, բուժման կանխատեսումն լիովին չի բավարարում մասնագետներին: Գենային թերապիան հնարավորություն է ընձեռում փոփոխել ԾՂՀ կլինիկական ընթացքը այնպիսի ռազմավարությունների միջոցով, որոնք մեծացնում են անոթային մատակարարումը անգիոգենեզի և արտերիոգենեզի միջոցով՝ բարելավելով մկանների պերֆուզիան և իշեմիկ ստորին վերջույթների ֆունկցիան: Սույն հոդվածը քննարկում է գենային թերապիայի մոտեցումները ԾՂՀ համատեքստում՝ ներառյալ ընդմիջվող կաղության և վերջույթների կրիտիկական իշեմիայի դեպքերը, և ադենո-ասոցված վիրուսի վրա հիմնված ռազմավարությունները, որոնք պայմանավորված են ոչ միայն անոթային էնդոթելիային աճի գործոնով, այլև մի շարք այլ միջնորդանյութերով՝ որպես պոտենցիալ նոր բուժամիջոցներ:

Հիմնաբառեր. ծայրամասային զարկերակային հիվանդություններ, գենետիկական ինժեներիա, նեոանգիոգենեզ