

УДК 615.035:616-001.19:606

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>

Оригинальная статья / Original article



Применение препарата Неоваскулген off-label при лечении отморожения стопы II–III степени: клинический случай

Р.В. Ищенко¹, Э.Я. Фисталь¹, Д.А. Филимонов^{1,2}, М.В. Покровский³, В.В. Архипов³, С.В. Налётов²,
В.В. Арефьев¹, В.В. Макиенко¹, Е.Н. Налётова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинский пр-т, д. 47, г. Донецк, 283045, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

✉ Архипов Владимир Владимирович arkhipov2005@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Высокие уровни смертности и инвалидизации пациентов при холодовой травме обусловлены необходимостью проведения вынужденных ампутаций и экзартикуляций. Применение российского генотерапевтического препарата Неоваскулген позволяет снизить частоту ампутаций у пациентов с хронической ишемией конечностей, предотвращая прогрессирование эндотелиальной дисфункции и реваскуляризируя ткани. Анализ механизма действия препарата позволил предположить, что его использование может быть целесообразным на начальном этапе терапии отморожений при нарастающей в тканях ишемии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациент, 42 года, госпитализирован в ожоговое отделение ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России в январе 2024 г. с отморожением левой стопы II–III степени и угрозой ампутации большого пальца. По решению врачебной комиссии с участием профильных специалистов и врача — клинического фармаколога пациенту был назначен препарат генотерапевтический Неоваскулген off-label. Применение Неоваскулгена в комплексе лечения пациента с критическим отморожением стопы было осуществлено впервые. Препарат Неоваскулген введен пациенту на 6 и 14 сутки от момента криотравмы периферически в среднюю треть левой голени под контролем ультразвуковой доплерографии сосудов голени в дозе 1,2 мг (в разведении 1:20 водой для инъекций). Через 2 суток после первого введения препарата Неоваскулген отмечена положительная динамика: кожа дистального отдела левой стопы потеплела, выраженность болевого синдрома уменьшилась. На 5 сутки уменьшился отек и цианоз пальцев, увеличился объем активных и пассивных движений в пальцах стопы, улучшилась опорная функция. На 15 сутки пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии: болевой синдром и парестезии отсутствовали, опороспособность стопы, возможность активных и пассивных движений восстановились в полном объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволили выявить направление для совершенствования стандартов оказания медицинской помощи пациентам с холодовой травмой. Применение генотерапевтического препарата Неоваскулген при отморожениях в комплексе лечебных мероприятий перспективно для сокращения сроков стационарного лечения и реабилитации, а также снижения риска инвалидизации. Однако для подтверждения целесообразности терапии при криотравмах препаратом Неоваскулген необходимы

© Р.В. Ищенко, Э.Я. Фисталь, Д.А. Филимонов, М.В. Покровский, В.В. Архипов, С.В. Налётов, В.В. Арефьев, В.В. Макиенко, Е.Н. Налётова, 2024

системный анализ и валидация клинических данных об эффективности, безопасности и оценка экономической целесообразности его применения.

Ключевые слова: клинический случай; критическое отморожение; Неоваскулген; эндотелиальная дисфункция; эндотелиальный фактор роста сосудов; реваскуляризация; реваскуляризирующая генотерапия; холодовая травма; применение препарата off-label; фармаконадзор

Для цитирования: Ищенко Р.В., Фисталь Э.Я., Филимонов Д.А., Покровский М.В., Архипов В.В., Налётов С.В., Арефьев В.В., Макиенко В.В., Налётова Е.Н. Применение препарата Неоваскулген off-label при лечении отморожения стопы II–III степени: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):409–419. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Архипов — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Off-Label Use of Neovasculgen for II–III Degree Foot Frostbite: A Case Report

Roman V. Ishchenko¹, Emil Ya. Fistal¹, Dmitry A. Filimonov^{1,2}, Mikhail V. Pokrovskii³, Vladimir V. Arkhipov³, Sergey V. Nalyotov², Viktor V. Arefiev¹, Vladislav V. Makienko¹, Elena N. Nalyotova^{1,2}

¹ V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery,
47 Leninsky Ave, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic, Russian Federation

² M. Gorky Donetsk State Medical University,
16 Ilyich Ave, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russian Federation

✉ Vladimir V. Arkhipov arkhipov2005@rambler.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The high mortality and disability rates associated with cold injury are often a consequence of urgent amputation or disarticulation surgery. The use of the Russian gene therapy product Neovasculgen can decrease the amputation rate in patients with chronic limb ischaemia through preventing the progression of endothelial dysfunction and stimulating tissue revascularisation. The mechanism of action of Neovasculgen indicates its potential as an initial treatment option for patients presenting with frostbite and progressive tissue ischaemia.

CASE REPORT. In January 2024, a 42-year-old male with second- to third-degree frostbite and threatened amputation of the left big toe was admitted to the burn unit at the V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery. Upon medical board consultation with specialty physicians and a clinical pharmacologist, the patient was prescribed off-label treatment with Neovasculgen. This was the first experience of using Neovasculgen in complex frostbite therapy of a patient in critical condition. The patient received periarterial injections of the medicinal product in the middle third of his left calf at a dose of 1.2 mg (at a 1:20 dilution with water for injection) on days 6 and 14 from the cold injury. The procedure was guided by Doppler ultrasonography of the calf vessels. After 2 days from the first injection, the patient experienced positive changes, including warming of the skin over the distal area of his left foot and a decrease in pain severity. After 5 days, the patient demonstrated a decrease in oedema and cyanosis of the toes, an increase in the active and passive range of toe motion, and an improvement in the supporting function of the foot. On day 15, the patient was discharged from the hospital in good condition. He had no pain or paraesthesia in his foot, and its weight-bearing ability and active and passive range of motion were fully restored.

CONCLUSION. This outcome offers a potential way to improve the medical care available to patients with cold injury: Neovasculgen integration into complex frostbite therapy provides an opportunity to shorten hospitalisa-

tion and rehabilitation periods and reduce the risk of disability. However, a systematic analysis and validation of clinical efficacy and safety data and a cost-benefit analysis are needed to confirm the feasibility of cold injury treatment with Neovasculgen.

Keywords: case report; critical frostbite; Neovasculgen; endothelial dysfunction; vascular endothelial growth factor; VEGF; revascularisation; revascularisation gene therapy; cold injury; off-label use; pharmacovigilance

For citation: Ishchenko R.V., Fistal E.Ya., Filimonov D.A., Pokrovskii M.V., Arkhipov V.V., Nalyotov S.V., Arefiev V.V., Makienko V.V., Nalyotova E.N. Off-label use of Neovasculgen for II–III degree foot frostbite: a case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):409–419. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Россия — одна из самых холодных стран мира, большая часть Арктики принадлежит России; 70% территории государства официально признано Крайним Севером или приравненными к нему территориями¹. Частота отморожений в среднем по России составляет 0,3–1%, однако в Сибири, на Дальнем Востоке и в северных регионах страны этот показатель достигает 20% от количества всех повреждений. Стоимость лечения пострадавшего от отморожения по существующим медико-экономическим стандартам в 3 раза превышает затраты на лечение общехирургического пациента, а сроки госпитализации — в два раза больше, чем при ожогах².

Травмы, обусловленные воздействием низкой температуры, являются одной из значимых проблем здравоохранения, особенно в военное время. Известно, что в зависимости от интенсивности и характера вооруженного конфликта, сезонных и погодных условий количество отморожений может возрасти многократно даже в зоне умеренно континентального климата. Так, санитарные потери от отморожений в годы Великой Отечественной войны достигали 10% от их общего количества [1].

Значимость холодовых поражений наряду с эпидемиологическими факторами во многом обусловлена сложностью лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность при холодовой травме составляет 7,25%, а инвалидизация при глубоких пораже-

ях — от 70 до 94%, что обусловлено проведением вынужденных калечащих операций — ампутаций, экзартикуляций³. Такие данные свидетельствуют о необходимости совершенствования подходов к лечению критических отморожений, в том числе разработки и применения инновационных методов диагностики и лечения.

Основное повреждающее действие при криотравме оказывает последовательность патологических процессов, развивающихся в результате нарушения (ишемии) и последующего восстановления (реперфузии) кровообращения органа или конечности⁴. Холодовая травма приводит к непосредственному повреждению сосудов и нервов, а также к нарушению функционального состояния артериовенозного русла. Нарушение микроциркуляции является ведущим фактором в патогенезе холодовой травмы конечностей. Вследствие холодового воздействия происходят нарушения гемореологии в пораженных сегментах, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей конечностей. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений и существенной утратой трудоспособности [2].

Процессы повреждения продолжают развиваться и после восстановления тканевой температуры. При холодовой ишемии на клеточном уровне происходит накопление токсических конечных продуктов анаэробного метаболизма. После восстановления адекватного кровотока

¹ Указ Президента Российской Федерации от 13.05.2019 № 220 «О внесении изменений в Указ Президента Российской Федерации от 2 мая 2014 г. № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации»».

² Козка АА, Олифирова ОС. Холодовая травма. Учебное пособие. Благовещенск: ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России; 2022.

³ Алексеев АА, Алексеев РЗ, Брегадзе АА, Коннов ВА, Михайличенко АВ, Семенова СВ и др. Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации). <http://combustiollog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozhenij-2017.pdf>

⁴ Козка АА, Олифирова ОС. Холодовая травма. Учебное пособие. Благовещенск: ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России; 2022.

они поступают в кровь, обуславливая развитие реперфузионного синдрома. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что холоддовая травма индуцирует окислительный стресс и апоптоз, ингибируя сигнальный путь Nrf2-Keap1 [3]. Ранняя гибель тканей при холодовой травме происходит вследствие ишемии, вызванной вазоспазмом, а отсроченный некроз в подавляющем большинстве случаев связан со вторичными механизмами [4].

Терапия локальных повреждений тканей организма человека в результате воздействия низких температур внешней среды ставит целью недопущение формирования тромбов и обширного некроза, снижение воспалительного ответа, предотвращение инфицирования раны, устранение эндотелиальной дисфункции, восстановление микроциркуляции и стимуляцию регенеративных процессов, способствующих скорейшему заживлению пострадавших тканей [5].

В настоящее время комплекс лечебных мероприятий у пациентов с отморожениями, предусмотренный клиническим протоколом⁵, не включает проведение патогенетической терапии, направленной на реваскуляризацию в пораженных конечностях [6]. В то же время современные представления о патогенезе отморожений позволяют считать перспективным использование в комплексе лечебных мероприятий при критических отморожениях препаратов с антиишемическим действием.

Российский генотерапевтический препарат Неваскулген был зарегистрирован в 2011 г. в качестве лечебного средства для снижения частоты ампутаций и смертности в популяции пациентов с хронической ишемией конечностей, он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [7, 8]. При этом многолетний опыт применения препарата Неваскулген у коморбидных пожилых пациентов с данной патологией показал его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Анализ данных о механизме действия, эффективности и безопасности препарата, способности предотвращать прогрессирование эндотелиальной дисфункции и реваскуляризовать ткани при хронической ишемии конечностей [9, 10] позволил предположить, что его применение будет целесообразным на началь-

ном этапе терапии отморожений при нарастающей в тканях ишемии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 42 года, славянской этнической группы, трудовой обходчик. Поступил в ожоговое отделение ФГБУ «ИНХ имени В.К. Гусака» Минздрава России 17.01.2024. Травма получена за 4 сут до поступления в стационар. Пациент не курит, алкоголь употребляет умеренно. Холодовую травму получил при выполнении служебных обязанностей, выполнял работу в обуви без утепления и в носках. Аллергологический анамнез без особенностей. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. На диспансерном учете по поводу сопутствующих заболеваний не состоит.

Жалобы на похолодание левой стопы, умеренную боль в пальцах левой стопы. Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 7 баллов. При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Непораженные кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Ориентирован в месте, времени и собственной личности. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Насыщение крови кислородом SpO₂ 98%. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд./мин. Пульс симметричен на обеих руках, ритмичен, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Живот обычной формы, симметричный, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки кишечника нормальных пальпаторных свойств, безболезненны, печень не увеличена, у края реберной дуги, безболезненна, селезенка и почки не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Status localis: дистальный отдел левой стопы и пальцы отечны. Кожа прохладная на ощупь, багрово-синего цвета. Болевая и тактильная чувствительность снижены. Опорная функция левой ноги снижена, ходит с тростью. Пульс на магистральных артериях голени и тыла стопы низкого наполнения и напряжения. Демаркационная линия проходит на уровне головок 1–5 плюсневых костей (рис. 1).

⁵ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 1. Левая стопа пациента Н. при поступлении в стационар 17.01.2024

Fig. 1. Patient N.'s left foot at admission to the hospital on 17 January 2024

Диагноз: отморожение левой стопы II–III степени. Высокий риск ампутации пальцев левой стопы.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) 17.01.2024: на периферии нижних конечностей ослабленный магистральный кровоток, $D=S\ 0,9-0,9$.

В день госпитализации (на 4 сут после криотравмы) на консилиуме врачей с участием клинического фармаколога было решено назначить препарат Неоваскулген off-label (по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению препарата) с целью возможного предотвращения ампутации большого пальца левой стопы. Противопоказаний к применению препарата Неоваскулген выявлено не было. Разрешение врачебной комиссии и комиссии по биоэтике ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России на применение препарата Неоваскулген off-label при отморожении II–III степени у пациента Н. было получено 18.01.2024 (на 5 сут после криотравмы). Протокол врачебной комиссии, заверенный подписями всех членов комиссии, внесен в карту стационарного больного. Пациент был ознакомлен с результатами обследования и решением консилиума, ему были даны разъяснения о применении препарата off-label, порядке его назначения и ожидаемых результатах. Пациент получил ответы на все интересующие его вопросы, после чего дал согласие на лечение и подписал информированное согласие на обработку персональных данных,

фотофиксацию и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском научно-практическом журнале.

Препарат Неоваскулген введен пациенту на 6 сут от момента криотравмы в дозе 1,2 мг (в разведении 1:20 водой для инъекций) периартериально в среднюю треть левой голени под контролем УЗДГ сосудов голени. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в *таблице 1*.

Введение препарата Неоваскулген не вызвало значимых изменений в показателях как биохимического, так и общеклинического анализа (*табл. 1*), что подтверждает отсутствие системного действия у исследуемого препарата. Снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов к 14 сут наблюдения свидетельствует о затухании процесса воспаления и заживлении поражения.

Через 2 сут после введения препарата кожа дистального отдела левой стопы потеплела, выраженность болевого синдрома уменьшилась на 3 балла по ВАШ. На 5 сут уменьшился отек и цианоз пальцев, увеличился объем активных и пассивных движений в пальцах стопы (*рис. 2*). Увеличилась опорная функция – пациент стоит и передвигается по палате без трости.

Через 14 сут было проведено повторное введение препарата Неоваскулген под контролем УЗДГ сосудов голени в той же дозе (*рис. 3*). Лечение пациент переносил хорошо,

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента Н. на фоне лечения препаратом Неоваскулген

Table 1. Time course of Patient N's laboratory findings during Neovasculgen treatment

Показатель <i>Parameter</i>	1 сутки <i>Day 1</i>	7 сутки <i>Day 7</i>	14 сутки <i>Day 14</i>
Гемоглобин, г/л <i>Haemoglobin, g/L</i>	149	151	151
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{L}$</i>	4,72	4,75	4,74
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\times 10^9/\text{L}$</i>	310	413	280
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leucocytes, $10^9/\text{L}$</i>	14,2	10,5	7,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	22	48	20
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	6,1	5,9	5,5
Билирубин общий, ммоль/л <i>Total bilirubin, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	11,9	12,0	14,93
Билирубин конъюгированный, ммоль/л <i>Direct bilirubin, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	2,1	3,75	3,52
Билирубин непрямой, ммоль/л <i>Indirect bilirubin, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	9,8	11,25	11,41

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 2. Левая стопа пациента Н. через 7 суток после введения препарата Неоваскулген

Fig. 2. Patient N's left foot 7 days after Neovasculgen administration

за весь период нахождения в стационаре у пациента Н. не было зарегистрировано развития нежелательных реакций на фоне применения препарата.

На 15 сут пребывания в стационаре пациент был выписан из отделения в удовлетворительном

состоянии, работоспособность восстановлена полностью. Болевой синдром на момент выписки отсутствовал, парестезии не беспокоили, опороспособность стоп и возможность активных и пассивных движений восстановилась в полном объеме.



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 3. Левая стопа пациента Н. на 14 сутки терапии перед повторным введением препарата Неоваскулген

Fig. 3. Patient N.'s left foot on day 14, before the second Neovascuigen administration

Дальнейшее наблюдение показало, что на 60 сут после получения травмы пациент не предъявляет жалоб, не испытывает боли и неприятных ощущений в области стопы и трудностей при ходьбе, отмечает рост ногтей, в том числе на большом пальце левой стопы, что свидетельствует о сохранности ростковых зон и полном выздоровлении.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день патогенез отморожений во многом изучен, а подходы к лечению изложены в рекомендациях и стандартах медицинской помощи⁶, однако клиническая ситуация, связанная с оказанием эффективной помощи пострадавшим, еще далека от совершенства. Следует отметить, что лечение отморожений не всегда дает желаемый результат. Это связано с тем, что при лечении глубоких отморожений часто применяется выжидательная хирургическая тактика, а фармакотерапия носит симптоматический характер, что негативно сказывается на результатах терапии [6, 11].

Особенностью представленного и проиллюстрированного фотоматериалом клинического случая применения препарата Неоваскулген

при лечении отморожения стопы левой нижней конечности II–III степени у пациента с угрозой дезартикуляции большого пальца является то, что препарат применялся off-label в ожоговом отделении ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России в Донецкой народной республике (ДНР). При чрезвычайных ситуациях вероятность возникновения критических отморожений возрастает, это часто связано с нарушением функционирования социальной и хозяйственной инфраструктуры, исполнением пострадавшими своих непосредственных профессиональных и служебных обязанностей при высокой вероятности возникновения непредвиденных обстоятельств. В ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России в 2022 г. прошли лечение 35 пациентов с отморожениями I–II степени и 24 – с отморожениями III–IV степени, в 2023 г. – 18 и 10 пациентов соответственно. При этом в 2022 г. было выполнено 15 ампутаций, в 2023 г. – 8 ампутаций.

При лечении данного пациента проводились мероприятия по протоколу ведения, изложенному в клинических рекомендациях Минздрава России (2021 г.)⁷. Отличие состояло только в том, что в состав комплексной терапии с целью

⁶ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

⁷ Там же.

генотерапевтической стимуляции реваскуляризации в области пораженной стопы на 6 и 14 сут от момента криотравмы был включен препарат Неоваскулген. Препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации, режимы дозирования, кратность применения и пути введения соответствовали инструкции по медицинскому применению препарата. Назначение препарата проводилось off-label в соответствии с актуальной российской нормативно-правовой базой.

Выбор пациента для назначения данного препарата был обусловлен тем, что чаще всего отморожению подвергаются нижние конечности (стопы — более 90% случаев); при этом поражение чаще ограничено пальцами и не распространяется выше голеностопного сустава [6]. Подобная локализация обусловлена худшим кровоснабжением периферических отделов конечностей в сравнении с другими областями тела, в связи с чем они более подвержены действию холода, в них быстрее развиваются гемодинамические нарушения.

Следует отметить, что у пациентов при отморожении стопы II–III степени на фоне стандартного лечения и традиционной фармакотерапии, включающей спазмолитики, антиагреганты и антикоагулянты, средние сроки стационарного лечения составляют 19–21 календарный день. При выписке у большинства (до 90%) пациентов сохраняется болевой синдром различной степени выраженности, и они испытывают трудности при ходьбе. Кроме того, более 40% и имеют отсроченные осложнения холодовой травмы и повторно обращаются за медицинской помощью [11]. Лечение отморожений не всегда дает желаемый результат из-за развития вторичных изменений, которые часто ведут к ампутациям и экзартикуляциям, а также способствуют развитию отдаленных последствий: прогрессированию хронических заболеваний сосудов конечностей, нарушению иннервации, развитию костно- и миодистрофических процессов. Все это снижает качество жизни пациентов, увеличивает длительность лечения и реабилитации, повышает процент инвалидизации, а также затраты государства на медицинскую и социальную реабилитацию.

Стимуляция реваскуляризации становится актуальной в раннем восстановительном периоде при отморожениях II–IV степени (на 4–7 сут, до восстановления кожного покрова) и приобретает принципиальное значение для уменьшения осложнений в восстановительном периоде, а также для профилактики отдаленных послед-

ствий. Препарат Неоваскулген, представляющий собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирует эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как регуляция гемостаза, модуляция воспаления, поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция ангиогенеза, тонуса сосудов и их проницаемости. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза [9, 10].

Патологические процессы в клетках и тканях у пациентов с холодовой травмой в первые часы с момента криовоздействия характеризуются высокой обратимостью, однако с третьих суток регенеративные процессы существенно замедляются за счет нарушений микроциркуляции [11], инфицирования, воздействия механических и прочих факторов, способствующих возникновению вторичных изменений в тканях. Применение в комплексной терапии отморожений препарата Неоваскулген в данном случае позволило предотвратить прогрессирование эндотелиальной дисфункции и улучшить реваскуляризацию тканей при ишемии.

Процедура назначения препарата off-label осуществлялась в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» и Постановлением Правительства Российской Федерации от 03.04.2020. Назначение препарата off-label осуществлялось с разрешения врачебной комиссии с участием профильных специалистов и врача — клинического фармаколога. Решение консилиума содержало патогенетическое и клиническое обоснование необходимости назначения имевшегося в наличии в учреждении лекарственного препарата с целью предотвращения экзартикуляции большого пальца стопы левой нижней конечности и предотвращения развития отдаленных последствий отморожения.

Решение консилиума было задокументировано в медицинской карте стационарного больного и подписано членами врачебного консилиума. После подготовки заключения врачебного

консилиума и подписания информированного добровольного согласия пациента на использование лекарственного препарата вне инструкции было проведено заседание врачебной комиссии. Протокол врачебной комиссии заверен подписями членов комиссии.

Назначение препарата Неоваскулген в ожоговом отделении по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению, позволило отработать на практике схему взаимодействия администрации учреждения, клинического фармаколога и персонала отделения, повысить уровень компетенций в области фармаконадзора. Материалы, изложенные в статье, позволяют говорить об успешном применении препарата Неоваскулген при холодовой травме и открывают возможности моделирования процесса терапевтического ангиогенеза на животных при холодовой травме с целью создания новых лекарственных препаратов генотерапии.

Эффективность лечения отморожения стопы II–III степени с применением терапевтического ангиогенеза в представленном случае характеризовалась снижением риска травмирующих оперативных вмешательств, ускорением динамики нормализации лабораторных показателей, сокращением сроков восстановления отмороженных тканей (на 3–5 сут), отсутствием осложнений в восстановительном периоде, повышением качества жизни пациента.

Представленный клинический случай можно считать пилотным исследованием, определяющим вектор применения высокотехнологичных инновационных препаратов патогенетической фармакотерапии с целью совершенствования стандартов оказания медицинской помощи пациентам с холодовой травмой. Применение препарата Неоваскулген в комплексной терапии отморожений конечностей II–IV степени может стать существенным дополнением к протоколу лечебных мероприятий⁸, средством патогенетической, малоинвазивной фармакотерапии, способным сократить сроки стационарного лечения и реабилитации, снизить необходимость проведения инвалидизирующих оперативных вмешательств. Еще одним направлением дальнейших исследований, учитывая механизм действия этого препарата, по мнению авторов, может стать изучение возможности применения этого препарата при лечении иммерсионной (траншейной) стопы.

Продолжение клинических исследований, комплексная оценка результатов применения препарата в условиях моделирования холодовой травмы на животных, системный анализ и валидизация данных об эффективности, безопасности, экономической целесообразности, а также разработка оптимальных методик введения препарата, позволят ответить на вопрос о необходимости проведения генной терапии, направленной на реваскуляризацию при критическом отморожении конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлен клинический случай применения препарата Неоваскулген off-label как средства патогенетической фармакотерапии у пациента с высоким риском ампутации большого пальца левой стопы. На конкретном примере из реальной клинической практики показана возможность включения реваскуляризирующей генотерапии в комплекс лечебных мероприятий у пациента с отморожением стопы II–III степени. По мнению авторов, применение препарата Неоваскулген, вероятно, способствовало сокращению сроков стационарного лечения и реабилитации по сравнению со стандартным протоколом лечения при аналогичных отморожениях и позволило избежать необходимости проведения инвалидизирующей операции.

В работе поэтапно представлена процедура обоснования принятия решения по назначению препарата off-label. Детализация данной процедуры представляет интерес для развития службы клинической фармакологии в ДНР и способствует дальнейшей гармонизации системы фармаконадзора, сложившейся в республике, с методологической и нормативно-правовой базой Российской Федерации.

Положительный опыт применения высокотехнологичного препарата Неоваскулген в комплексе лечебных мероприятий при отморожении открывает возможность для совершенствования методологических подходов к лечению и реабилитации пациентов с тяжелыми холодовыми травмами. Однако для подтверждения целесообразности генной терапии препаратом Неоваскулген при криотравмах необходимы его комплексная оценка в доклинических исследованиях, системный анализ и валидизация клинических данных об эффективности, безопасности, оценке экономической целесообразности применения.

⁸ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

Литература / References

1. Карайланов МГ, Шелепов АМ, Сидельников ВО, Бауэр ВА. Термоизоляция пораженных тканей как профилактика некрозов при холодовых поражениях в вооруженных конфликтах. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008;(1):70–3. Karaylanov MG, Shelepov AM, Sidelnikov VO, Bauer VA, Kazariyan SM. Thermoisolation of the damage tissue — as prevention of necrosis at frostbites in the military conflicts. *Bulletin of Russian Military Medical Academy*. 2008;(1):70–3 (In Russ.). EDN: [JXGYCZ](#)
2. Алексеев РЗ, Томский МИ, Гольдерова АС, Потопов АФ, Алексеев ЮР, Семенова СВ. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(8–1):35–41. Alekseev RZ, Tomsk MI, Golderova AS, Potapov AF, Alekseev YuR, Semenova SV. Preventing the development of necrosis in the frostbite with tissue glaciation. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(8–1):35–41 (In Russ.). EDN: [RZDUNX](#)
3. Cong P, Liu Y, Liu N, Zhang Y, Tong C, Shi L, et al. Cold exposure induced oxidative stress and apoptosis in the myocardium by inhibiting the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0748-x>
4. Михайличенко МИ, Шаповалов КГ. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодной травмы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):4–11. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019;18(2):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11>
5. McIntosh SE, Freer L, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Cochran A, et al. Wilderness Medical Society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update. *Wilderness Environ Med*. 2019;30(4S):S19–S32. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>
6. Гостищев ВК, Липатов КВ, Бородин АВ, Маракуца ЕВ, Хо БО, Стан ЕА. Лечебная тактика при отморожениях. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010;(6):10–5. Gostishchev VK, Lipatov KV, Borodin AV, Marakutsa EV, Kho BO, Stan EA. Treatment tactics by frostbites. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;(6):10–5 (In Russ.). EDN: [NDZTNB](#)
7. Клабуков ИД, Балясин МВ, Люндуп АВ, Крашенников МЕ, Титов АС, Мудряк ДЛ и др. Ангиогенная витализация биосовместимого и биodeградируемого матрикса (экспериментальное исследование *in vivo*). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(2):53–60. Klabukov ID, Balyasin MV, Lyundup AV, Krasheninikov ME, Titov AS, Mudryak DL, et al. Angiogenic vitalization of biocompatible and biodegradable scaffold (*in vivo* experimental study). *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2018;62(2):53–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.02.53-60>
8. Червяков ЮВ, Ха ХН. Первый опыт генной терапии в комплексном консервативном лечении нереконструктивных пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):83–91. Chervyakov YuV, Kha KhN. The first experience of gene therapy in complex conservative treatment of non-reconstructable patients with threatening chronic ischemia of the lower limbs. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):83–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-83-91>
9. Червяков ЮВ, Ха ХН. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструктивных» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(1):24–32. Chervyakov YuV, Kha KhN. Results of comprehensive conservative treatment of patients with no-option chronic limb-threatening ischaemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021;27(1):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021112>
10. Imray C, Grieve A, Dhillon S, Caudwell Xtreme Everest Research Group. Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries. *Postgrad Med J*. 2009;85(1007):481–8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068635>
11. Михайличенко МИ, Шаповалов КГ, Мудров ВА. Классификация осложнений местной холодной травмы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(2):37–41. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA. Complications classification of local cold injury. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):37–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-37-41>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.В. Ищенко, Э.Я. Фисталь — участие в разработке концепции исследования, доработка финальной версии

Authors' contributions. All the authors confirm that they meets the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Roman V. Ishchenko and Emil Ya. Fistal participated in the development of the study concept, finalised the manuscript, and approved

и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Д.А. Филимонов, В.В. Арефьев, В.В. Макиенко — работа с клиническим материалом и медицинской документацией; М.В. Покровский — анализ нормативных документов, редактирование текста рукописи; В.В. Архипов — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы; написание и редактирование текста рукописи; С.В. Налётов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; Е.Н. Налётова — анализ данных литературы, регистрация нежелательных явлений.

Информированное согласие на публикацию. Получено информированное согласие пациента на обработку персональных данных, фотофиксацию и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Соответствие принципам этики. Разрешение врачебной комиссии и комиссии по биоэтике ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России на применение препарата Неоваскулген off-label при отморожении II–III степени у пациента Н. получено 18.01.2024.

the final version for publication. Dmitry A. Filimonov, Viktor V. Arefiev, Vladislav V. Makienko worked with clinical material and medical records. Mikhail V. Pokrovskii analysed regulatory documents and edited the manuscript. Vladimir V. Arkhipov conceptualised and designed the study, collected literature data, drafted and edited the manuscript. Sergey V. Nalyotov conceptualised and designed the study and edited the manuscript. Elena N. Nalyotova analysed literature data and reported adverse events.

Consent for publication. The patient gave informed consent for processing of his personal data, as well as for anonymised publication of his medical information and photographs.

Ethics approval. The medical board and the bioethics committee at the V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery approved the off-label use of Neovasculgen to treat Patient N. with second- to third-degree frostbite on 18 January 2024.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ищенко Роман Викторович, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>
Фисталь Эмиль Яковлевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4052-7848>
Филимонов Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>
Покровский Михаил Владимирович, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>
Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
Налётов Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-0258>
Арефьев Виктор Владимирович, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6386-2413>
Макиенко Владислав Владимирович, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5264-9816>
Налётова Елена Николаевна, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3480-2581>

Поступила 14.03.2024
После доработки 04.06.2024
Принята к публикации 06.06.2024
Online first 28.08.2024

Roman V. Ishchenko, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>
Emil Ya. Fistal, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4052-7848>
Dmitry A. Filimonov, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>
Mikhail V. Pokrovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>
Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
Sergey V. Nalyotov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-0258>
Viktor V. Arefiev, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6386-2413>
Vladislav V. Makienko, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5264-9816>
Elena N. Nalyotova, Dr.Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3480-2581>

Received 14 March 2024
Revised 4 June 2024
Accepted 6 June 2024
Online first 28 August 2024