

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК: 616.43;616-008.9;616.39

УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, И.Н. Рудакова, С.А. Исаков

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, ул. Высоковольтная, 9,
390026, г. Рязань, Российская Федерация

Острому тромбозу соответствует снижение уровня метаболитов оксида азота. В качестве эндотелиотропной терапии использовался венотонизирующий препарат, содержащий микронизированную очищенную фракцию флавоноидов. На фоне лечения отмечается увеличение концентрации оксида азота через 1 месяц на 35,3%, к 3 месяцу на 44,3%, к 6 месяцу 51,3%, через 12 месяцев 52,7%.

Ключевые слова: посттромботический синдром, оксид азота II, эндотелиальная дисфункция, микронизированная очищенная фракция флавоноидов.

THE LEVEL OF NITRIC OXIDE IN POSTTHROMBOTIC SYNDROME

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, I.N. Rudakova, S.A. Isakov

Ryazan state medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysokovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Acute thrombophlebitis corresponds to a decrease in the level of metabolites of nitric oxide. As endotheliotropic therapy used venotonic drug containing micronized purified fraction of flavonoids. On the background of treatment noted the increase in the concentration of nitrogen oxide in 1 month 35,3%, to 3 months 44,3%, by 6 months of 51,3%, after 12 months was 52,7%.

Keywords: post-thrombotic syndrome, nitric oxide II, endothelial dysfunction, micronized purified fraction of flavonoids.

Посттромботический синдром (ПТС) является хроническим заболеванием, осложнением тромбоза глубоких вен (ТГВ), снижает качество жизни пациентов и имеет серьезные социально-экономические последствия. По статическим данным, после перенесенного тромбоза глубоких вен у 20-40% пациентов наступает хроническая окклюзия магистральных вен [1], что приводит к развитию тяжелой формы

хронической венозной недостаточности (ХВН). Около 40% больных с ПТС становятся инвалидами II-III группы в течение первых 3 лет [2]. Тяжесть течения ПТС зависит от качества и полноценности проведенной терапии в остром периоде.

Структурная перестройка венозной стенки от момента развития острого тромбоза магистральных вен нижних конечностей до развития различных форм

ПТС занимает от 4 до 6-8 месяцев [3, 4]. В этот период происходят органические и функциональные процессы трансформации венозного русла, в том числе на уровне микроциркуляции.

Полного восстановления свойств и функциональных возможностей не происходит даже по достижению полной реканализации венозного русла. Результатом всех вышеописанных процессов является формирование посттромботического синдрома, приводящего к развитию хронической венозной недостаточности.

Внимание клиницистов и исследователей 21 века приковано к новому органу – мишени сосудистой патологии, эндотелию [5, 6, 7]. Состояние, сопровождающееся нарушением функции эндотелия, принято называть эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Поиск путей эффективно-го восстановления функций эндотелия стал целью данной работы.

Одной из основных причин развития ЭД считается воздействие свободнорадикальных групп, являющихся продуктами окислительного стресса.

Окислительный стресс определяется как дисбаланс между количеством окислителей, перепроизводством свободных радикалов кислорода и недостаточностью антиоксидантных систем и механизмов. Недавние исследования показали, что увеличение свободных радикалов кислорода и перекисное окисление липидов играют важную роль в патогенезе многих заболеваний. Существует данные, свидетельствующие о роли окислительного стресса в патофизиологии венозного тромбоза.

Одним из наиболее подтвержденных биохимических маркеров функции эндотелия, позволяющих объективизировать роль эндотелиальной дисфункции, является оксид азота (II).

Оксид азота (NO) синтезируется в эндотелиальных клетках во время катаболизма L-аргинина при активном участии NO-синтазы [8]. Он модулирует вазомоторный тонус, ингибирует агрегацию тромбоцитов, и угнетает пролиферацию

гладкомышечных клеток [9]. Окислительный стресс уменьшает период полураспада NO.

Большинство исследований направлены на выявление концентраций NO при заболеваниях артерий, но не вен [10]. Хотя началась разработка вопросов изменения функции эндотелия при хронических заболеваниях вен нижних конечностей [6, 7, 11]. Изучение изменения уровня оксида азота при венозной патологии носят пока в основном экспериментальный характер [12, 13, 14], доказательность важности этого показателя не вызывает сомнений.

Материалы и методы

В исследование было включено 152 человека, которые были разделены на 3 группы.

Среди обследованных I группы было 27 женщин (45%) и 33 мужчины (55%). Возраст пациентов составил от 24 до 68 лет. Локализация проксимальной границы тромба на момент диагностики ТГВ в подвздошном сегменте глубоких вен наблюдалась в 20 случаях (33,3%), в общей бедренной вене в 22 случаях (36,7%), в бедренной вене в 13 случаях (21,7%) и в подколенной вене в 5 случаях (8,3%).

Во второй группе было 28 женщин (46,7%) и 32 мужчины (53,3%). Возраст пациентов составил от 26 до 78 лет. ТГВ диагностирован в подвздошном сегменте глубоких вен в 19 случаях (31,7%), в общей бедренной вене в 22 случаях (36,7%), в бедренной вене в 13 случаях (23,3%) и в подколенной вене в 5 случаях (8,3%).

Среди пациентов III группы было 14 женщин (43,8%) и 18 мужчин (56,2%). Возраст пациентов составил от 28 до 72 лет. Проксимальная граница тромба в подвздошном сегменте глубоких вен выявлена в 9 случаях (28,1%), в общей бедренной вене в 12 случаях (37,5%), в бедренной вене в 7 случаях (21,9%), в подколенной вене в 4 случаях (12,5%).

Все пациенты, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, получали антикоагулянтные и

противовоспалительные препараты, проводилась эластическая компрессия нижних конечностей [15].

Пациенты II группы дополнительно принимали препараты микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ) с целью оценки их эндотелиотропного эффекта. Пациенты III группы принимали таблетированные витаминные препараты (В₆, В₁₂, фолиевая кислота), для уменьшения влияния на эндотелий и тромбообразование в целом другого патогенетического фактора – гипергомоцистеинемии.

Пациентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, клинический осмотр. Оценивали субъективные симптомы заболевания: тяжесть, боли, судороги в икроножных мышцах. При осмотре нижних конечностей определяли наличие или отсутствие объективных признаков ХВН: варикозного расширения вен, телеангиэктазий, ретикулярных вен, отека конечности, гиперпигментации кожи, липодерматосклероза, трофической язвы (зажившей или открытой).

Для определения характера поражения глубоких вен производилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате «Sie-

mens Sonoline G60S» (Германия).

Биохимическим маркером функции эндотелия был выбран оксид азота (NO). Измерение концентрации метаболитов оксида азота (NO) в сыворотке крови проводилось по оригинальной методике, предложенной сотрудниками ГБОУ ВПО Рязанского государственного медицинского университета Минздрава России (рационализаторское предложение (удостоверение № 1317)) [16].

Статистическая обработка материалов выполнялась на персональном компьютере Intel Core i3 с использованием Microsoft Word, Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010 с использованием критериев Стьюдента (t) для средних с определением коэффициента достоверности (p). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка.

Результаты и их обсуждение

При обследовании пациентов с острым тромбозом глубоких вен выявлено снижение уровня метаболитов оксида азота (NO). При восстановлении проходимости глубоких вен нижних конечностей происходит увеличение концентрации NO в крови, что может свидетельствовать о восстановлении функции эндотелия пораженной зоны (табл. 1).

Таблица 1

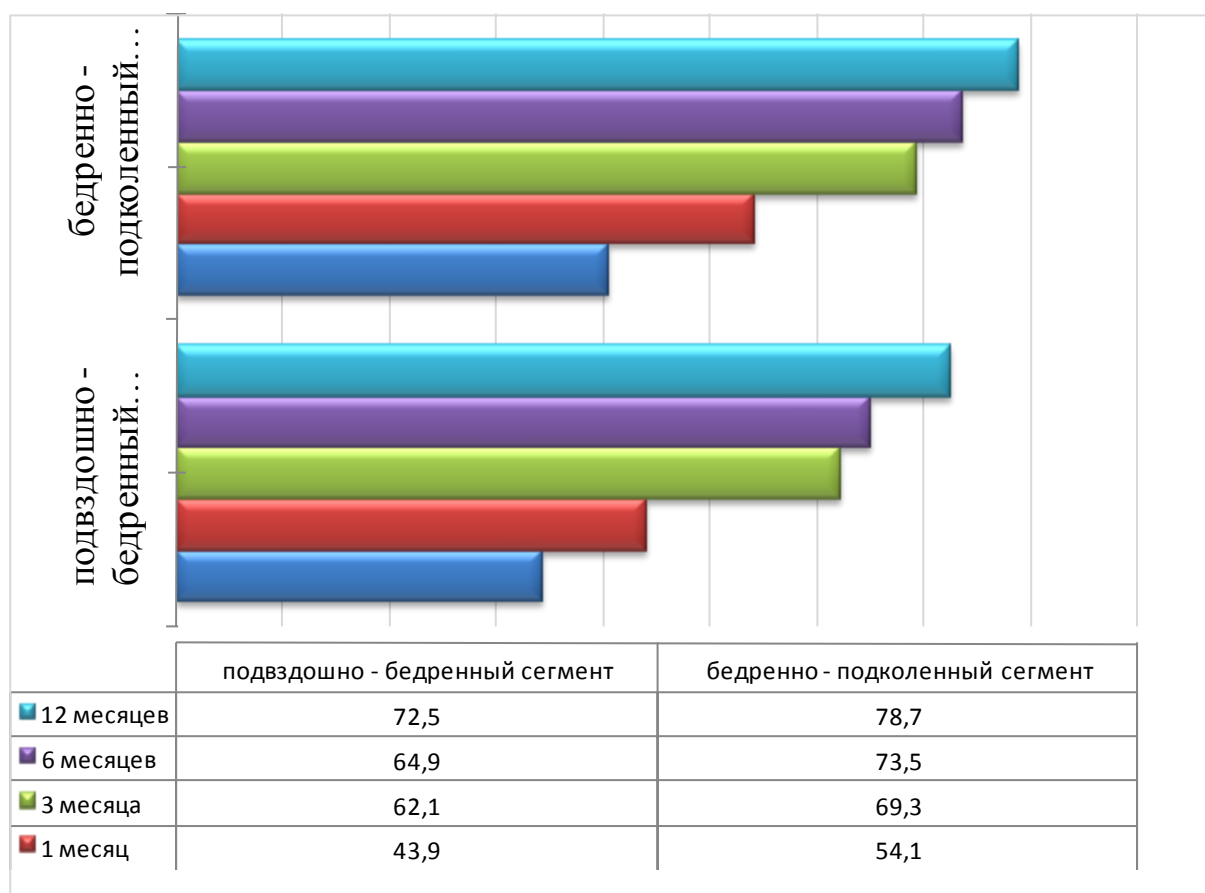
Содержание метаболитов NO в крови пациентов

| Концентрация метаболитов оксида азота (NO), мкмоль/мл | При поступлении | 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев |
|---|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Группа I | 38,3±7,0 | 47,1±5,1 | 54,6±5,8* | 58,9±6,0* | 68,1±6,6* |
| Группа II | 38,6±4,9 | 59,7±7,0* | 69,3±4,9* | 79,2±6,8* | 81,2±7,2* |
| Группа III | 40,0±6,2 | 55,2±5,3* | 66,0±3,1* | 71,1±4,4* | 74,7±2,8* |

* – статистически достоверное отличие содержания NO по сравнению со значениями при поступлении ($p < 0,05$)

Уровень NO напрямую отражает протяженность пораженного сегмента вен, пораженного эндотелия сосудов в различные сроки течения посттромботического синдрома (рис. 1).

В процессе реканализации пораженного сегмента под воздействием тромболитических систем организма и стандартной консервативной терапии в группе I происходит увеличение уровня оксида



- статистически достоверное отличие содержания NO при поражении бедренно-подколенного сегмента по сравнению со значениями при поражении подвздошно-бедренного сегмента в соответствующие сроки ($p < 0,05$)

Рис. 1. Зависимость концентрации NO от уровня поражения венозной системы на фоне проводимой терапии, мкмоль/мл

азота (II) на 17,8% через 1 месяц лечения, затем через 3, 6 и 12 месяцев на 29,8%; 35,0% и 43,7% соответственно.

Проследив увеличение концентрации метаболитов NO выявлено, что через 1 месяц лечения МОФФ во II группе оно составило 35,3%, к 3 месяцу достигает 44,3%, к 6 месяцу 51,3%, через 12 месяцев 52,7%. Становится видно, что скачок показателей наиболее выражен в течение первых 6 месяцев терапии. Дальнейший прием венотонизирующих препаратов МОФФ оказывает незначимое влияние на концентрацию метаболитов оксида азота, а следовательно, его прием следует рекомендовать непрерывно в течение первого полугодия от момента диагностирования ТГВ.

В группе III при приеме гомоцистеинснижающей терапии наблюдается увеличение уровня NO в процессе лечения: на 27,5%; 39,4%; 43,8% и 46,5% в соответствующие сроки.

В группе III динамика менее выражена, нежели во II. Это можно объяснить прямым эндотелиотропным действием МОФФ, которого нет у витаминных препаратов.

Через 3 месяца, в течение которых пациенты группы III принимали витамины B₆, B₁₂, фолиевую кислоту концентрация оксида азота (II) в группе I выросла на 29,8%, а группе III на 39,4%. Однако, после возврата пациентов группы III к стандартной консервативной терапии разница в показателях постепенно сокращалась и к 12 месяцу в I

группе показатели выросли на 43,7%, а в третьей группе пациентов – на 46,5%. Можно предположить, что для улучшения результатов лечения по сравнению со стандартной консервативной терапией, необходимо продлить сроки приема витаминов.

Выводы

1. У пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей отмечаются низкие уровни метаболитов оксида азота в сыворотке крови (II).

2. Прием микронизированной очищенной фракции флавоноидов приводит к

увеличению уровня оксида азота (II) и коррекции эндотелиальной дисфункции.

3. Прием витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты помогает повысить уровень NO, видимо, за счет нивелирования повреждающего действия гипергомоцистеинемии.

4. Препарат микронизированной очищенной фракции флавоноидов необходимо назначать на срок до 6 месяцев, что позволяет повысить выработку эндотелием оксида азота (II).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Comerota AJ, Oostra C, Fayad Z, Gunning W, Henke P, Luke C et al. A histological and functional description of the tissue causing chronic postthrombotic venous obstruction // *Thromb Res*. 2015. Vol. 135, №5. P. 882-887.
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Наризный М.В. Диспансеризация больных с венозными тромбозами // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011. №3. С. 104-109.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Жеребятёва С.Р., Пшенников А.С. Операции на сосудах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 120 с.
4. Швальб П.Г., Качинский А.Е., Калинин Р.Е. Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей: методические рекомендации. Рязань, 2004. 27 с.
5. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Шекоян А.О. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013. Т. 19, № 1. С. 73-80.
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Новиков А.Н. Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции // *Флебология*. 2014. Т.8, №4. С. 29-36.
7. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М., Никитин М.Н. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности её коррекции // *Новости хирургии*. 2010. Т. 18, № 4. С. 57-64.
8. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo O. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction // *Postgraduate Medical Journal*. 2003. Vol. 79, №930. P. 195-200.
9. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg // *Angiology*. 2005. Vol. 56 (Suppl. 1). P. 21-24.
10. Broeders MAW, Tangelder G-J, Slaaf DW, Reneman RS, Oude Egbrink MGA. Endogenous nitric oxide protects against thromboembolism in venules but not in arterioles // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1998. Vol. 18, №1. P. 139-145.
11. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М. Современный взгляд на патогенез хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиции эндотелиальной дисфункции // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011. Т.6, № 1. С. 24-27.
12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Новиков А.Н. Варианты

- экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. № 4. С. 143-147.
13. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Козловский В.И. Внутрисосудистый гомеостаз при экспериментальном венозном тромбозе // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №4. С. 102-113.
 14. Сушков С.А., Небылицин Ю.С., Козловский В.И., Самсонова И.В., Маркауцан П. В. Дисфункция эндотелия при венозном тромбозе. В кн.: Материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф. «Дисфункция эндотелия». Витебск, 2014. С. 16-18.
 15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2013. Т. 7, №2 (Прил. 1). С. 6-47.
 16. Калинин Р.Е., Звягина В.И., Пшеничков А.С., Сучков И.А., Матвеева И.В. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, №1. С. 188-189.
- ### References
1. Comerota AJ, Oostra C, Fayad Z, Gunning W, Henke P, Luke C et al. A histological and functional description of the tissue causing chronic postthrombotic venous obstruction. *Thromb Res.* 2015; 135 (5): 882-887.
 2. Kalinin RE, Suchkov IA, Narizhny MV. Dispanserizatsiya bolnyih s venoznymi tromboembolicheskimi oslozhneniyami [Clinical examination of patients with venous thromboembolic complications]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2011; 3: 104-109.
 3. Kalinin RE, Suchkov IA, Zherybateva SR, Pshennikov AS. *Operatsii na sosudah [Vascular operations]*. Moscow: GEOTAR Media; 2015. 120 p.
 4. Shvalb PG, Kaczynski AE, Kalinin RE. *Posttromboflebiticheskiy sindrom nizhnih konechnostey: metodicheskie rekomendatsii [Postthrombotic lower limb syndrome: guidelines]*. Ryazan; 2004. 27 p.
 5. Bogachev VJu, Golovanov OV, Kuznetsov AN, Shekoyan AO. Bioflavonoidy i ih znachenie v angiologii. Fokus na diosmin [Bioflavonoids and their importance in Angiology. Focus on Diosmin]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya [Angiology and Vascular Surgery]*. 2013; 19 (1): 73-80.
 6. Kalinin RE, Suchkov IA, P Shennikov AS, Novikov AN. Endoteliotropnyie efektyi mikronizirovannoy ochischennoy fraktsii flavonoidov pri razlichnyih eksperimentalnyih modelyah venoznoy endotelialnoy disfunktsii [Endotheliotropic effects of micronized purified fraction of flavonoids in various animal models of venous endothelial dysfunction]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2014; 8(4): 29-36.
 7. Stojko JuM, Gudymovich VG, Trifonov SI, Nikitina AM, Nikitin MN. Disfunktsiya endoteliya u bolnyih hronicheskoy venoznoy nedostatochnostyu nizhnih konechnostey i vozmozhnosti eyo korrektsii [Endothelial dysfunction in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs and the possibility of its correction]. *Novosti hirurgii [Surgery News]*. 2010; 18 (4): 57-64.
 8. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo O. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgraduate Medical Journal.* 2003; 79 (930): 195-200.
 9. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology.* 2005; 56 (Suppl. 1): 21-24.
 10. Broeders MAW, Tangelder G-J, Slaaf DW, Reneman RS, Oude Egbrink MGA. Endogenous nitric oxide protects against thromboembolism in venules but not in arterioles. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1998; 18 (1): 139-145.
 11. Shevchenko JuL, Stojko UM, Gudymovich VG, Trifonov SI, Nikitin AM. *So vremennyiy vzglyad na patogenez hroni-*

- cheskih zabolevaniy ven niznih konechnostey s pozitsii endotelialnoy disfunktsii [The modern view of the pathogenesis of chronic diseases of the veins of the lower limbs from the position of endothelial dysfunction]. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova [Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov]*. 2011; 6 (1): 24-27.
12. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AC, Novikov AN. Variantyi eksperimentalnogo modelirovaniya venoznoy endotelialnoy disfunktsii: sovremennoe sostoyanie problemy [Possible experimental modeling of venous endothelial dysfunction: current state of the problem]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2014; 4: 143-147.
 13. Nebylitsin JuS, Sushkov SA, Kozlovsky VI. Vnutrisosudistyiy gomeostaz pri eksperimentalnom venoznom tromboze [Intravascular homeostasis in experimental venous thrombosis]. *Nauka molodyih (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 4: 102-113.
 14. Sushkov SA, Nebylitsin JuS, Kozlovsky VI, Samson IV, Markautsan PV. Disfunktsiya endoteliiya pri venoznom tromboze [Endothelial dysfunction venous thrombosis]. In: *Materialyi VIII Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Disfunktsiya endoteliiya» [Proceedings of VIII International conference. Scientific-practical. conf. «Endothelial dysfunction»]*. Vitebsk; 2014. P. 16-18.
 15. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu hronicheskikh zabolevaniy ven [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic diseases of veins]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2013; 7(2): 6-47.
 16. Kalinin RE, Zvyagina VI, Pshennikov AS, Suchkov IA, Matveeva IV. Fotokolorimetricheskiy metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi [Photocolorimetric method of determining the level of nitric oxide metabolites in blood serum]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*. 2010; 5 (1): 188-189.

Калинин Р.Е. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: kalinin-re@yandex.ru

Сучков И.А. – д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: suchkov_med@mail.ru

Пшеников А.С. – к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Рудакова И.Н. – аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: rudila@mail.ru

Исаков С.А. – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru