

На правах рукописи

КАМАЕВ АЛЕКСЕЙ АНДРЕЕВИЧ

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИОНОВ МАГНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ
ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.**

14.01.26 – сердечно–сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Кудыкин Максим Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сапелкин Сергей Викторович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 года в «__» часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан _____ 2017 года.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время представляют собой одну из самых значимых медико-социальных проблем для населения: высокая распространенность, особенности клинического течения и последствия обуславливают снижение качества и продолжительности жизни человечества [С.А. Бойцов и др., 2014]. Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) является одним из самых распространенных заболеваний периферических сосудов [А.В. Покровский и др., 2013; R. Staffa et al., 2002]. По данным ведущих российских флебологов [А.В. Покровский и др., 2003; А.И. Кириенко и др., 2004; В.С. Савельев и др., 2004; Ю.М. Стойко и др., 2002; П.Г. Швальб и др., 2009], хронической венозной недостаточностью (ХВН), развивающейся на фоне ВБВНК, в нашей стране страдает более 35 млн. человек, у 15% из них зарегистрированы осложненные формы заболевания. Преимущественное поражение варикозной болезнью лиц трудоспособного возраста, постоянно прогрессирующее течение заболевания с развитием декомпенсированных форм ХВН – все это ведет к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов [А.И. Кириенко и др., 2007; Ю.Л. Шевченко и др., 2013]. Также наблюдается постепенное омоложение данной патологии. В настоящее время у 10-15% школьников в возрасте 12-13 лет отмечают начальные признаки венозного рефлюкса [В.В. Ждановский и др., 2013].

Основное место в структуре венозной патологии, помимо варикозной болезни и развивающейся на ее фоне ХВН, занимают венозные тромбозы и их осложнения [В.С. Савельев и др., 2001]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в России, Европе и США с ежегодной частотой возникновения в популяции 1-3 случая на 1000 жителей. Среди причин

летальности, ВТЭО занимают третье место, уступая только инфаркту миокарда и инсульту [В.И. Харченко и др., 2005; R. Coombes et al., 2005; J.A. Heit et al., 2005]. Поэтому, актуальность изучения проблемы заболеваний венозной системы крайне высока.

Как самостоятельное заболевание ВБВНК изучалась на протяжении ряда веков. Однако наиболее значимые аспекты данной патологии были раскрыты в течение последних десятков лет, когда, по сути, была создана новая медицинская специальность «клиническая флебология» [А.Б. Сазонов и др., 2011]. Но, несмотря на достигнутые успехи в лечении и диагностике больных с ВБВНК, сохраняется много нерешенных проблем как теоретического, так и практического характера. Приходится констатировать, что до сих пор много неясного остается в этиопатогенезе ВБВНК, который, по сути, представлен определенным набором факторов риска, приоритетность и значимость которых может быть различна. До сих пор не существует универсальной теории патогенеза ВБВНК. Не в полной мере изучены морфофункциональные изменения, происходящие в стенке вены при ее варикозной трансформации. Также приходится отмечать, что до сих пор не разработана надежная программа профилактики ВБВНК.

Несколько лет назад была впервые высказана мысль об участии особых матричных ферментов — металлопротеиназ в развитии варикозной трансформации подкожных вен. В настоящее время принято рассматривать ХВН как относительно самостоятельное патологическое состояние, основной причиной которого является инициированный венозным стазом каскад патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [А.И. Кириенко и др., 2012].

Также, согласно современным представлениям варикозное расширение вен относится к группе наследственных заболеваний, связанных непосредственно с нарушением синтеза или деградации волокнистых

структур соединительной ткани, происходящих в эмбриональном и постнатальном периодах жизни.

Поэтому проведение исследований, направленных на выяснение роли дисплазии соединительной ткани и матричных металлопротеиназ в патогенезе и клиническом течении варикозной болезни, представляется крайне актуальным.

Цель исследования: Определение концентрации матричных металлопротеиназ и уровня ионов магния как показателя дисплазии соединительной ткани у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей для улучшения результатов лечения, оптимизации прогнозирования и диагностики данной патологии.

Задачи исследования

1. Оценить и сравнить концентрации матричных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), ионов магния (Mg^{2+}) у пациентов с варикозной болезнью и здоровых добровольцев.

2. Оценить изменение концентрации матричных металлопротеиназ на фоне лечения варикозной болезни нижних конечностей.

3. Оценить связи между концентрацией матричных металлопротеиназ, тканевым ингибитором металлопротеиназы-1, ионами магния и тяжестью варикозной болезни вен нижних конечностей.

4. Оценить влияние приема препаратов Mg^{2+} на течение варикозной болезни вен нижних конечностей.

Научная новизна

Впервые произведена комплексная биохимическая оценка маркеров дисплазии соединительной ткани (ионов магния, матричных металлопротеиназ, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ) у

пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. Также произведен анализ влияния препаратов магния в лечении данной патологии.

Научно-практическая значимость работы

1. Изучение изменения концентрации матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, ионов магния, позволило расширить представления о некоторых звеньях патогенеза варикозной болезни нижних конечностей.

2. Отмечена важность динамического равновесия концентрации матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии и прогрессировании варикозной болезни и необходимость коррекции его нарушений.

3. Подтверждена целесообразность применения препаратов магния у больных с ВБВНК на всех стадиях ХВН, в том числе и у больных, перенесших флебэктомию, с позиции влияния их на уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Изменение концентрации матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов является важным звеном в развитии и прогрессировании варикозной болезни и их первостепенная коррекция лежит в основе улучшения эффективности лечения больных с данной патологией.

2. Применение препаратов магния оказывает положительное влияние на дисплазию соединительной ткани, снижает уровень матриксных металлопротеиназ.

3. Необходима исходная оценка уровня матриксных металлопротеиназ и ионов магния, их возможная коррекция в комплексном лечении пациентов с ВБВНК.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», клиническую практику отделения сосудистой хирургии МУЗ «Коломенская ЦРБ», а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015), XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» (Москва, 2015), 9-й Международной конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2016), XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Новосибирск, 2016), 27-м Всемирном Конгрессе Международного Союза Ангиологов (Лион, 2016), II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 листах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 224 источника (90

отечественных и 134 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 33 рисунками, 8 таблицами и 4 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии РязГМУ имени академика И.П. Павлова и включила 124 пациента с ВБВНК и 20 здоровых добровольцев. Диагнозы формулировались на основании классификации СЕАР.

В исследование включили 124 пациента с ВБВНК классов С2-С6, которых разделили на 4 группы. В 1-й группе проводили оперативное лечение с последующим назначением стандартного консервативного лечения (32 человека); во 2-й группе после операции в дополнение к консервативному лечению назначали препараты магния (32 человека); в 3-й группе проводили консервативное лечение без операции (30 человек); в 4-й группе пациенты получали стандартное консервативное лечение и препараты магния (30 человек). 5-ю контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, не страдающих варикозной болезнью. Исследование носило не интервенционный характер, выбор варианта лечения определялся лечащим врачом с учётом возможностей и желания пациента. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, давности ВБВНК, классу заболевания по СЕАР (таблица 1).

Таблица 1.

Общая характеристика групп пациентов.

Группы	N	Клинический класс (СЕАР)	Возраст, лет	Длит. Забол.	Пол (абс. ч./%)	
					Муж.	Жен.
I. Опер.	32	С2-С3: 18 чел. С4: 6 чел. С5-С6: 8 чел.	41,1±7,2	10,1±3,2	13 (40,6%)	19 (59,4%)
II. Опер. + Mg ²⁺	32	С2-С3: 18 чел. С4: 6 чел.	45,2±9,3	11,1±2,7	14 (43,8%)	18 (56,2%)

		C5-C6:8 чел.				
III. Консерв.	30	C2-C3:18 чел. C4: 5 чел. C5-C6: 7 чел.	48,7±8,7	7,6±1,5	13 (43,3%)	17 (56,7%)
IV. Консерв. + Mg ²⁺	30	C2-C3:18 чел. C4:5 чел. C5-C6:7 чел.	43,1±9,4	7,2±4,3	12 (40%)	18 (60%)
V. Контрольная	20	-	44,1±6,2	-	8 (40%)	12 (60%)

Все пациентам I и II групп, включенным в исследование, проводилось оперативное вмешательство в виде классической флебэктомии. После оперативного лечения в I и II группах, а также в III и IV группах (в которых пациенты отказались от проведения оперативного лечения), пациенты получали консервативное лечение, которое длилось 3 месяца и включало компрессионную и флеботропную терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен.

В качестве дополнительной консервативной терапии пациенты II и IV группы получали препараты магния в течение 3 месяцев (магний оротат 500 мг 2 таб. 3 раза в день первую неделю, далее по 1 таб. 3 раза в день).

Всем 144 исследуемым пациентам на первом этапе исследования выполнялся забор крови. Исследовались образцы периферической крови, взятые утром, натощак. Цельную кровь центрифугировали в течение 15 минут на скорости 3000 об/мин. Полученную сыворотку без следов гемолиза (отделяли от эритроцитов) замораживали и хранили при температуре -20°C . Забор крови для определения уровня биохимических маркеров производили вначале исследования и в дальнейшем через 1, 3 и 6 месяцев после начала лечения у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

Определение концентрации Mg²⁺ проводили фотоколориметрическим методом. Содержание ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 в крови производили методом иммуноферментного анализа.

Для статистической обработки использован пакет офисных программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2013. Для исследования статистической значимости различий показателей между двумя группами, имеющими нормальное распределение, использовали критерий Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$). Для исследования статистической значимости межгрупповых различий показателей, имеющих распределение отличное от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Для данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое значение (M), ее ошибки (m) и ее отклонения (σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

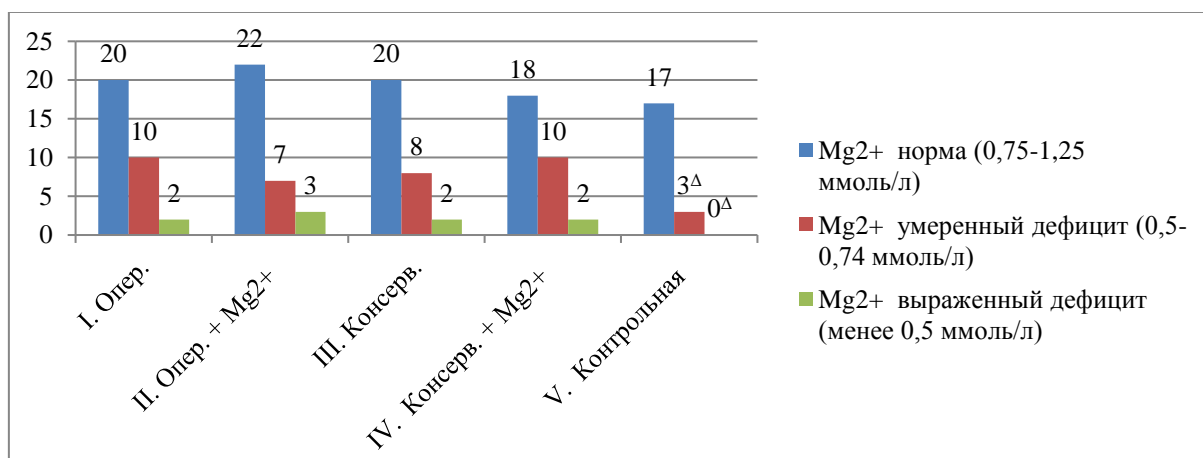
Биохимическая характеристика концентрации магния как показателя дисплазии соединительной ткани

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – широко распространенная патология, которая может встретиться в практической работе врачу любой специальности. Признанным проявлением ДСТ является патология вен. Установлены морфологические и иммуногистохимические особенности кожи и стенок вен у данных больных. Наиболее изучена в настоящее время роль дефицита магния в генезе ДСТ.

По рекомендациям ВОЗ, нормальное содержание магния в сыворотке крови составляет от 0,75 до 1,26 ммоль/л. При этом 0,5–0,74 ммоль/л свидетельствует об умеренной недостаточности магния в организме, а уровень ниже 0,5 ммоль/л – на выраженную недостаточность ионов магния.

В качестве исходных биохимических показателей были взяты образцы крови пациентов с ВБВНК и пациентов контрольной группы. Были получены следующие результаты. У пациентов с ВБВНК до начала лечения в 64,5% случаев (80 человек) наблюдались нормальные значения Mg^{2+} . У 35 человек (28,2%) было умеренное снижение концентрации магния. И выраженный

дефицит наблюдался у оставшихся 9 пациентов (7,3%). В контрольной группе только у трех человек отмечался дефицит магния (15%) (рис.1).



^Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Рис. 1. Концентрация магния у пациентов с ВБВНК до начала лечения.

В дальнейшем, на фоне проводимой терапии отмечается достоверное снижение количества пациентов с дефицитом магния во второй и четвертой группах уже после 1 месяца терапии ($p < 0,05$), и данный показатель остается на низком уровне в течении всего исследования. В то время как в первой и третьей группах на протяжении всего исследования, количество пациентов с дефицитом магния оставалось на начальном уровне (таблица 2).

Таблица 2.

Динамика изменения количества пациентов с дефицитом магния.

Группы	Количество пациентов с дефицитом магния ($Mg^{2+} < 0,75$ ммоль/л)			
	V0	V1 (через 1 месяц)	V2 (через 3 месяца)	V3 (через 6 месяцев)
I. Опер.	37,5% (12 чел.)	34,4% (11 чел.)	34,4% (11 чел.)	34,4% (11 чел.)
II. Опер. + Mg ²⁺	31,3% (10 чел.)	9,4%* (3 чел.)	3,1%* (1 чел.)	3,1%* (1 чел.)
III. Консерв.	33,3% (10 чел.)	33,3% (10 чел.)	33,3% (10 чел.)	36,7% (11 чел.)
IV. Консерв. + Mg ²⁺	40% (12 чел.)	10%* (3 чел.)	0%* (0 чел.)	3,3%* (1 чел.)
V. Контрольная	15% ^Δ (3 чел.)	-	-	-

Примечание: * – значимое отличие от начального уровня ($p < 0,05$)

Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Также производилась оценка концентрации магния у пациентов с ВБВНК в зависимости от клинического класса заболевания на этапе включения в исследование. В группах пациентов с ВБВНК С2-С3 клинических классов у 55 человек (76,4%) отмечался нормальный уровень магния, в то время как в группах пациентов с трофическими язвами всего у 40% больных отмечается отсутствие дефицита магния. Обращает на себя внимание, что из 9 пациентов, имеющих выраженный дефицит магния, 5 пациентов относились к больным с ВБВНК С5-С6 клинических классов (таблица 3).

Таблица 3.

Динамика концентрации магния в зависимости от класса ВБВНК.

Концентрация Mg^{2+}	Пациенты с ВБВНК С2-С3 (72 чел.)	Пациенты с ВБВНК С4 (22 чел.)	Пациенты с ВБВНК С5-С6 (30 чел.)	Контрольная группа (20 чел.)
Mg^{2+} норма	55 (76,4%)	13 (59,1%)	12 (40%)	17 (85%)
Mg^{2+} умеренный дефицит	15 (20,8% *)	7 (31,8% **)	13 (43,3% ***)	3 (15%)
Mg^{2+} выраженный дефицит	2 (2,8% *)	2 (9,1% **)	5 (16,7% ***)	0

Примечание: * – значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

** – значимое отличие от контрольной группы и группы с ВБВНК С2-С3 ($p < 0,05$)

*** – значимое отличие от контрольной группы и группы с ВБВНК С2-С3, С-4 ($p < 0,05$)

Таким образом, у пациентов с ВБВНК отмечается достоверное снижение уровня магния по сравнению с условно здоровыми добровольцами, не страдающими варикозной болезнью (пациенты с дефицитом магния: 35,5% и 15% соответственно, $p < 0,05$).

На фоне проводимой дополнительной терапии препаратами магния (магний оротат), мы добились уменьшения количества пациентов с дефицитом магния в группах больных с ВБВНК, что создало благоприятные

предпосылки для дальнейшего течения заболевания с позиции дисплазии соединительной ткани.

Также обращает внимание связь тяжести варикозной трансформации и концентрации ионов магния, отмечается тенденция к более выраженному дефициту магния у пациентов с более тяжелой формой варикозной болезни вен нижних конечностей.

Биохимическая характеристика концентрации матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ

Матриксные металлопротеиназы (ММП) принимают участие в разрушении и ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ) и клеточных мембран при многих биологических процессах (эмбриональное развитие, формирование скелета, клеточная миграция, ангиогенез, заживление ран, овуляция, развитие молочных желез и т.п.). Существует определенный баланс между ММП и их естественными тканевыми ингибиторами (ТИМП). Нарушение данного баланса может приводить к возникновению патологических состояний, а именно, к развитию различных сосудистых заболеваний, таких как облитерирующий атеросклероз, аневризматические расширения аорты и варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Только синергичное действие ММП и ТИМП обеспечивает деградацию внеклеточного матрикса, которая представляет собой результат массивного каскада реакций. В перичеллюлярном пространстве происходит взаимодействие ММП с различными белками матрикса посредством своего фибронектиноподобного фрагмента. Данные аспекты создают обратную связь между потенциальной активацией ММП и состоянием матрикса, тем самым определяя данный механизм в организме. Основываясь на вышеуказанные данные, можно отметить существование связи между матриксными металлопротеиназами и дисплазией соединительной ткани.

На начальном этапе исследования производился забор крови у пациентов с ВБВНК и контрольной группы для определения концентрации ММП-9. В дальнейшем, контролировалась динамика изменения показателей ММП-9 у пациентов с варикозной болезнью на фоне проводимой терапии через 1, 3 и 6 месяцев.

В контрольной группе концентрация ММП-9 составила $4,5 \pm 1,32$ нг/мл. В группах пациентов с ВБВНК выявлено достоверное повышение показателей ММП-9 по сравнению с группой контроля ($11,3 \pm 4,86$ нг/мл, $p < 0,05$).

Спустя месяц концентрация ММП-9 в первой группе составила $12,2 \pm 2,2$ нг/мл, что статистически значимо не отличалось от исходного показателя. Такое же значение мы получили у пациентов третьей группы. Во второй и четвертой группе показатели были $6,2 \pm 0,8$ нг/мл и $8,7 \pm 1,1$ нг/мл, что являлось достоверным снижением по сравнению с начальным уровнем ММП-9 в данных группах ($p < 0,05$).

Через три месяца сохранялась тенденция к снижению концентрации ММП-9 во второй и четвертой группах ($5,4 \pm 2,1$ нг/мл и $8,0 \pm 1,4$ нг/мл соответственно). Через шесть месяцев показатели ММП-9 во II-ой и IV-ой группах статистически значимо не отличались от результатов, достигнутых нами через 3 месяца, также были достоверно ниже исходного показателя. В I-й и III-й группах показатели ММП-9 достоверно значимо не отличались на всем 6-и месячном периоде исследования (таблица 4).

Таблица 4.

Концентрация ММП-9 у пациентов различных групп

Группы	V0 нг/мл	V1 (через 1 месяц) нг/мл	V2 (через 3 месяца) нг/мл	V3 (через 6 месяцев) нг/мл
I. Опер.	$11,3 \pm 1,7$	$12,2 \pm 2,2^{**}$	$11,5 \pm 1,4^{**}$	$11,2 \pm 1,9^{**}$

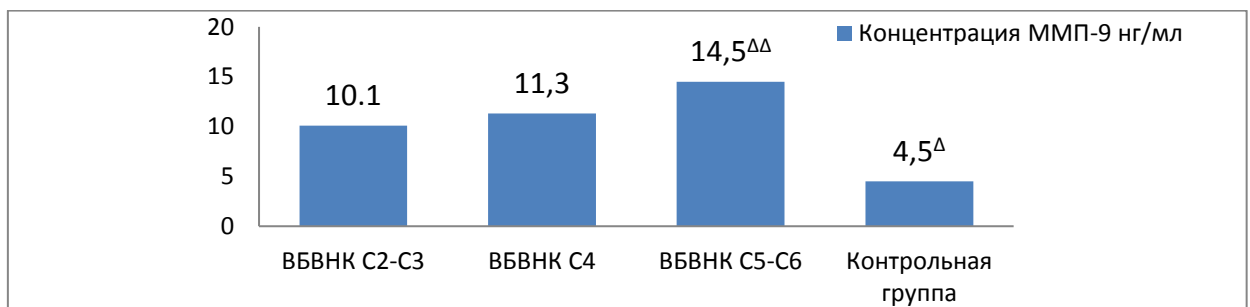
II. Опер. + Mg ²⁺	10,1 ± 1,3	6,2 ± 0,8*	5,4 ± 2,1*	5,5 ± 2,1*
III. Консерв.	12,7 ± 2,5	12,2 ± 1,3**	11,7 ± 2,2**	11,4 ± 2,4**
IV. Консерв. + Mg ²⁺	11,6 ± 2,1	8,7 ± 1,1*	8,0 ± 1,4*	7,6 ± 0,9*
V. Контрольная	4,5 ± 1,3 ^Δ	-	-	-

Примечание: * – значимое отличие от начального уровня ($p < 0,05$)

** – различия незначимы по сравнению с начальным уровнем ($p > 0,05$)

^Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Также производилась оценка концентрации ММП-9 у пациентов с ВБВНК в зависимости от клинического класса заболевания на этапе скрининга. По результатам нашего исследования установлено, что у пациентов с ВБВНК средний уровень ММП-9 в среднем в 2,5 раза выше по сравнению с контролем (11,3±4,86 нг/мл в группах с ВБВНК и 4,5±1,32 нг/мл в контрольной группе). Наибольший уровень ММП-9 наблюдается у пациентов с варикозной болезнью класса С5-С6 (14,5±1,7 нг/мл, рис. 2).



^Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

^{ΔΔ} – значимое отличие от групп контроля и пациентов с ВБВНК С2-С4 клинических классов на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Рис. 2. Концентрация ММП-9 в исследуемых группах

Таким образом, отмечается значимое ($p < 0,05$) снижение активности ММП-9 у пациентов II-ой и IV-ой групп уже через 1 месяц терапии, и данный показатель остается сниженным на протяжении 6 месяцев наблюдения. В I-й и III-й группах разницы в концентрации ММП-9 за период наблюдения по сравнению с начальным показателем не отмечали. Учитывая прием во второй и четвертой группах пациентами препаратов магния, можно судить о

влиянии ионов магния на снижение активности ММП-9, тем самым угнетая процессы деградации внеклеточного матрикса и разрушения коллагена. Наиболее ярко выраженное снижение отмечалось во второй группе, где пациентам помимо консервативной терапии проводилось оперативное лечение.

Также отмечается зависимость показателя ММП-9 от тяжести варикозной трансформации вен нижних конечностей. Имеется тенденция к повышению уровня ММП-9 соответственно с прогрессированием хронической венозной недостаточности.

В контрольной группе концентрация ММП-1 составила $4,8 \pm 0,73$ нг/мл. В группах пациентов с ВБВНК выявлено достоверное повышение показателей ММП-1 по сравнению с группой контроля ($6,9 \pm 1,16$ нг/мл, $p < 0,05$).

Спустя месяц концентрация ММП-1 во всех группах отмечалась тенденция к снижению по сравнению с начальным уровнем ММП-1 ($p < 0,05$). Показатель ММП-1 в первой группе составил $5,4 \pm 0,5$ нг/мл, во второй – $6,1 \pm 0,4$ нг/мл, в третьей – $5,7 \pm 0,3$ нг/мл, в четвертой – $5,8 \pm 0,6$ нг/мл.

Через три месяца сохранялась тенденция к снижению концентрации ММП-1 во всех четырех группах. Через шесть месяцев показатели ММП-1 во всех группах статистически значимо не отличались от результатов, которые мы получили на этапе включения пациентов (таблица 5).

Таблица 5.

Концентрация ММП-1 у пациентов различных групп

Группы	V0 нг/мл	V1 (через 1 месяц) нг/мл	V2 (через 3 месяца) нг/мл	V3 (через 6 месяцев) нг/мл
I. Опер.	$6,7 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,5^*$	$5,2 \pm 0,8^*$	$6,3 \pm 0,9^{**}$
II. Опер. + Mg ²⁺	$7,5 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,4^*$	$6,2 \pm 0,5^*$	$7,0 \pm 0,7^{**}$

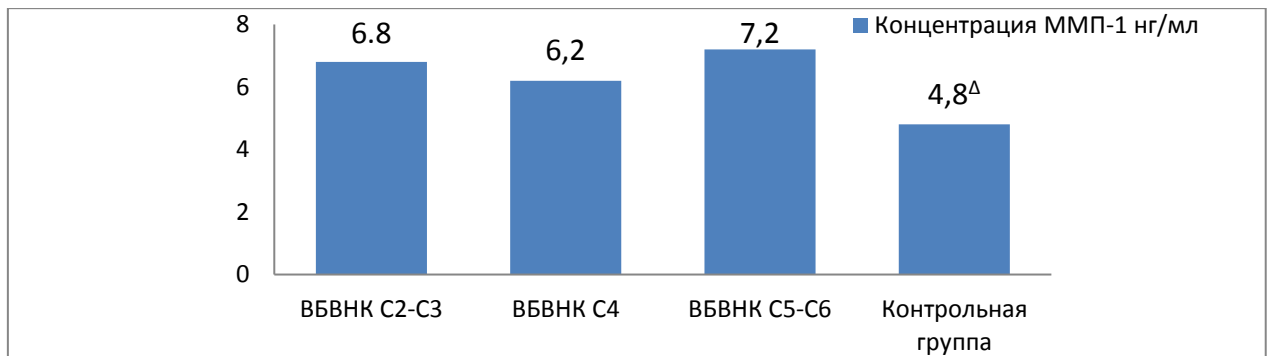
III. Консерв.	6,5 ± 0,5	5,7 ± 0,3*	5,3 ± 0,5*	6,2 ± 0,4**
IV. Консерв. + Mg ²⁺	6,9 ± 0,4	5,8 ± 0,6*	5,9 ± 0,4*	6,4 ± 0,5**
V. Контрольная	4,8 ± 1,3 ^Δ	-	-	-

Примечание: * – значимое отличие от начального уровня ($p < 0,05$)

** – различия незначимы по сравнению с начальным уровнем ($p > 0,05$)

^Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК ($p < 0,05$)

Также производилась оценка концентрации ММП-1 у пациентов с ВБВНК в зависимости от клинического класса заболевания на этапе скрининга. В группах пациентов с ВБВНК выявлено достоверное повышение показателей ММП-1 по сравнению с группой контроля ($6,9 \pm 1,16$ нг/мл и $4,8 \pm 0,73$ нг/мл, $p < 0,05$). Достоверной связи концентрации ММП-1 с тяжестью варикозной трансформации выявлено не было, вне зависимости от клинического класса заболевания, показатели ММП-1 были схожи (рис. 3).



^Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Рис. 3. Концентрация ММП-1 в исследуемых группах

Таким образом, отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение активности ММП-1 у пациентов с ВБВНК через 1 и 3 месяца терапии. Учитывая прием во второй и четвертой группах пациентами препаратов магния, можно судить о том, что ионы магния не повлияли на активность ММП-1, а снижение показателей, по всей видимости, связано с эффектом стандартной терапии, проводимой пациентам с варикозной болезнью. Достоверной связи повышения концентрации ММП-1 с тяжестью ВБВНК не выявлено.

В группах пациентов с варикозной болезнью отмечалось повышение концентрации ТИМП-1 по сравнению с группой контроля ($210,8 \pm 21,1$ нг/мл и $154,4 \pm 14,4$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Через месяц наблюдения концентрация ТИМП-1 в первой группе составила $216,5 \pm 12,4$ нг/мл, в третьей – $212,3 \pm 13,2$ нг/мл, что статистически значимо не отличалось от исходного показателя. В то время как во второй и четвертой группе показатели были $274,3 \pm 18,9$ нг/мл и $280,5 \pm 14,3$ нг/мл, что являлось достоверным повышением по сравнению с начальным уровнем ТИМП-1 в данных группах ($p < 0,05$).

Через три месяца сохранялась тенденция к повышению концентрации ММП-9 во второй и четвертой группах ($285,5 \pm 13,2$ нг/мл и $288,1 \pm 12,9$ нг/мл соответственно). В первой и третьей группах показатель ТИМП-1 держался на начальном уровне.

Через шесть месяцев показатели ТИМП-1 во II-ой и IV-ой группах статистически значимо не отличались от результатов, достигнутых нами через 3 месяца, также были достоверно выше исходного показателя. В I-й и III-й группах показатели ТИМП-1 достоверно значимо не отличались на всем 6-и месячном периоде исследования. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Концентрация ТИМП-1 у пациентов различных групп.

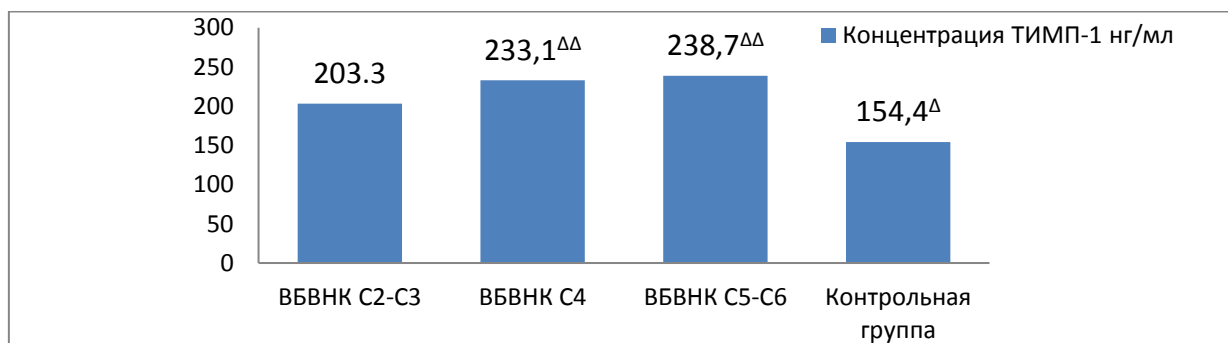
Группы	V0 нг/мл	V1 (через 1 месяц) нг/мл	V2 (через 3 месяца) нг/мл	V3 (через 6 месяцев) нг/мл
I. Опер.	$211,3 \pm 11,5$	$216,5 \pm 12,4^{**}$	$207,2 \pm 10,3^{**}$	$208,3 \pm 11,2^{**}$
II. Опер. + Mg ²⁺	$207,6 \pm 9,4$	$274,3 \pm 18,9^*$	$285,5 \pm 13,2^*$	$291,2 \pm 11,3^*$
III. Консерв.	$218,4 \pm 21,4$	$212,3 \pm 13,2^{**}$	$205,4 \pm 9,5^{**}$	$215,6 \pm 14,5^{**}$
IV. Консерв. + Mg ²⁺	$214,3 \pm 7,7$	$280,5 \pm 14,3^*$	$288,1 \pm 12,9^*$	$275,2 \pm 11,9^*$
V. Контрольная	$154,4 \pm 14,4^{\Delta}$	-	-	-

Примечание: * – значимое отличие от начального уровня ($p < 0,05$)

** – различия незначимы по сравнению с начальным уровнем ($p > 0,05$)

Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Также производилась оценка концентрации ТИМП-1 у пациентов с ВБВНК в зависимости от клинического класса заболевания на этапе скрининга. По результатам нашего исследования установлено, что у пациентов с ВБВНК средний уровень ТИМП-9 был выше по сравнению с контролем ($210,8 \pm 21,1$ нг/мл и $154,4 \pm 14,4$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Отмечалась тенденция к увеличению уровня ТИМП-1 у пациентов имеющих трофические нарушения по сравнению с больными, страдающими ВБВНК С2-С3 клинических классов (рис. 4).



Δ – значимое отличие от групп пациентов с ВБВНК на этапе скрининга ($p < 0,05$)

$\Delta\Delta$ – значимое отличие от групп контроля и пациентов с ВБВНК С2-С3 клинических классов на этапе скрининга ($p < 0,05$)

Рис. 4. Концентрация ТИМП-1 в исследуемых группах

Таким образом, отмечается значимое ($p < 0,05$) повышение активности ТИМП-1 у пациентов II-ой и IV-ой групп уже через 1 месяц терапии, и данный показатель остается повышенным на протяжении 6 месяцев наблюдения. В I-й и III-й группах разницы в концентрации ТИМП-1 за период наблюдения по сравнению с начальным показателем не отмечали. Учитывая прием во второй и четвертой группах пациентами препаратов магния, можно судить о влиянии ионов магния на повышение концентрации ТИМП-1, тем самым снижая активность ММП-9 и ММП-1.

Также отмечается зависимость показателя ТИМП-1 от тяжести варикозной трансформации вен нижних конечностей. Имеется тенденция к повышению уровня ТИМП-1 соответственно с прогрессированием хронической венозной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено более высокое содержание в крови ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 и более низкая концентрации магния у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей по сравнению с контрольной группой, не страдающих ВБВНК.

2. Отмечается снижение концентрации ММП-1 на фоне терапии ВБВНК в течение 3 месяцев, как в группах оперативного, так и в группах консервативного лечения, данный показатель приходит к исходному уровню через 6 месяцев. Отмечается снижение концентрации ММП-9 и увеличение концентрации ТИМП-1 на фоне приема препаратов магния.

3. Отмечается более высокий уровень ММП-9, ТИМП-1 и Mg^{2+} соответственно прогрессированию тяжести хронической венозной недостаточности. Наибольшие показатели ММП-9 и ТИМП-1, а также наиболее выраженный дефицит магния наблюдается у пациентов с трофическими язвами (ВБВНК классов С5-С6). Достоверной зависимости концентрация ММП-1 от тяжести ВБВНК не выявлено.

4. Препараты магния снижают активность ММП-9, повышают концентрацию ТИМП-1, тем самым влияя на баланс ММП/ТИМП, процессы деградации коллагена и ВКМ у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Концентрации матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, а также ионов магния могут являться маркерами развития и тяжести варикозной болезни вен нижних конечностей.

2. Препараты магния оказывают благоприятное влияние с патогенетической точки зрения на течение варикозной болезни вен нижних конечностей, их прием целесообразен у больных с ВБВНК, в том числе и у больных, получивших оперативное лечение.

3. Поддержание баланса ММП/ТИМП и контроль уровня магния необходим для замедления прогрессирования хронической венозной недостаточности и улучшения качества лечения больных с ВБВНК.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2016. – Т22, №4. – с.24-27.
2. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Влияние уровня магния на концентрацию матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью // *Флебология.* – 2016. – Т10, №4. – с.171-175.
3. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Патогенез варикозной болезни: роль матриксных металлопротеиназ и ионов магния // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* – 2017. – Т12, №1. – с.88-91.

Б. в других изданиях:

4. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Марукова Т.А. Киселева Е.В., Митина А.И. Роль матриксных металлопротеиназ и ионов магния в патогенезе хронической венозной недостаточности // *Материалы IV Международного медицинского форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении сосудов. Интервенционная кардиология».* – Челябинск. – 2015. – Изд. «ТИТУЛ» – с. 76.

5. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Щулькин А.В., Архипкина Н.В., Киселева Е.В., Райская Н.А. Уровень маркеров дисплазии соединительной ткани у пациентов с варикозной болезнью // Материалы XXX Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления в лечении сосудистых больных». – Сочи. – 2015. – с. 257-258.
6. Камаев А.А., Крылов А.А., Слепнев А.А. Концентрация матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической венозной недостаточностью // Материалы Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста». – Рязань. – 2015. – с. 45.
7. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния у пациентов с варикозной болезнью // Материалы XXXI международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов – Москва. – 2015. – с.58.
8. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Райская Н.А. Влияние матриксных металлопротеиназ и ионов магния на течение варикозной болезни // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 21 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. – 2015. – с.130.
9. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Изменение концентрации матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью // 8^{ой} Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы Флебологии Сборник тезисов, изд-во «Альта Астра». – 2015. – с.17-18.
10. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д., Исаков С.А. Концентрация маркеров дисплазии соединительной ткани

у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей // Материалы V Международного медицинского научно-практического форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении сосудов и сердца. Интервенционная кардиология». – Челябинск. – 2016. – Изд. «ТИТУЛ» – с. 111-112.

11. Камаев А.А., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Активность матриксных металлопротеиназ при варикозной болезни вен нижних конечностей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XX Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. – Москва. – 2016. – с.170.

12. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А., Исаков С.А. Матриксные металлопротеиназы как показатели лейкоцитарной агрессии и дисфункции эндотелия в патогенезе варикозной болезни вен нижних конечностей // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: материалы 9-й Международной конференции. – Витебск. – 2016. – с.132-134.

13. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А., Митина А.И. Значение матриксных металлопротеиназ в патогенезе варикозной болезни // Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. – Новосибирск. – 2016. – с.8-9.

14. Камаев А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Архипкина Н.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 при варикозном расширении вен нижних конечностей // Материалы XXXII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Открытые и эндоваскулярные операции в сосудистой хирургии». – Калининград. – 2016. – с. 143-144.

15. Камаев А.А., Пшенников А.С., Архипкина Н.В., Киселева Е.В. Значение матричных металлопротеиназ при хронической венозной недостаточности // *Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста».* – Рязань. – 2016. – с.294-296.
16. A.A. Kamaev, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, N.D. Mzhavanadze. Assessment of matrix metalloproteinases activity in patients with varicose veins of the lower extremities // *Abstracts book. Livre des resumes. 27th World Congress of the International Union of Angiology.* – Lyon, France. – 2016. – p. 212-213.
17. Камаев А.А., Калинин Р. Е., Сучков И. А., Пшенников А. С. Значение препаратов магния в лечении варикозной болезни нижних конечностей // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 22 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.* – Москва. – 2016. – с.127.

Научное издание

Камаев Алексей Андреевич

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИОНОВ МАГНИЯ НА
ТЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Сдано в печать Формат 60×84/16.

Бумага писчая. Гарнитура Times. Печать офсетная.

Тираж 100 экз.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Т. Шевченко, д.34
Тел.: 8 (4912) 46-08-72
e-mail: rio.zasorkina@yandex.ru