

На правах рукописи

РУДАКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ПОСТТРОМБОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.01.26 – сердечно–сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2016

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Сучков Игорь Александрович**

Официальные оппоненты:

Кательницкий Иван Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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» Минздрава России.

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 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 МОНИКИ 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 _____ 2016 года.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Посттромботический синдром нижних конечностей (ПТС) – симптомокомплекс, развивающийся в результате патологических изменений в венозной системе после перенесенного тромбоза глубоких вен. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) является распространённым заболеванием. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что частота ТГВ составляет 160 на 100000 населения, при этом более 90% тромбозов локализуется в системе нижней полой вены [Савельев В.С. и др., 2001; Agus G.B., 2015; Coombes R. et al, 2005]. Несмотря на широкое использование антикоагулянтной и фибринолитической терапии, у 80-95% больных, перенесших острый тромбоз, в дальнейшем развивается посттромботический синдром, составляющий до 28% всех заболеваний венозной системы [Bergan J.J. et al., 2006; Goldhaber, S.Z., 2012; Hull, R.D, 2011]. Согласно данным Шевченко Ю.Л. с соавт. (2013), в 10% случаях развивается тяжелая степень ХВН с появлением трофических язв [Батрашов В.А. и др., 2013]. Годовые затраты на медицинское обслуживание пациентов с ПТС в Соединенных Штатах оценивается в 200 миллионов долларов и возрастает с тяжестью заболевания [Kearon C. et al., 2012; Levonen A. et al., 2013].

Около 40% больных с ПТС становятся инвалидами II-III группы в течение первых 3 лет [Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М, 2013; Батрашов В.А. и др., 2013; Utne K.K. et al., 2016].

Эндотелий – орган-мишень, первый подвергающийся контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждающийся при сердечно – сосудистых заболеваниях [Белоусов Ю.В., 2006; Шевченко Ю.Л. и др., 2008, 2011, 2015; Heitzer T. et al., 2001; Mazzocchi G. et al., 2012]. Необходимо заметить, что каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность, напрямую или косвенно связана с развитием,

прогрессированием ТГВ и его осложнения – посттромботического синдрома нижних конечностей [Баркаган З.С., 2000; Migliacci R., 2007].

Сегодня оксид азота II (NO) – это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез ССЗ в целом и заболеваний вен нижних конечностей в частности [Pacher P., 2007; Rabinovich A. et al., 2015; Silambarasan T., 2012; Re G. et al., 1998]. NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование хронической венозной недостаточности (ХВН), обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [Граник В.Г., 2004; Vita J.A. et al., 2011].

Высокая распространенность гипергомоцистеинемии (ГГЦ) была обнаружена у больных с первыми проявлениями тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Lonn E. et al., 2006]. В отличие от артериального тромбоза, исследование частотного распределения уровней гомоцистена (Hcy), полученные при изучении отношения Hcy к риску тромбоза глубоких вен нижних конечностей, указывают на существование порогового эффекта [Ordi J., 2016].

Исследования последних лет существенно расширили наши представления о молекулярных механизмах формирования тромбофилических состояний [Luceri M.J., 2015; Сасько С.С. и др., 2013]. Эпидемиологические исследования указывают на возможность неодинакового вклада тех или иных факторов, в том числе, генетических, в патогенез ТГВ [Price D.T., 1997, Wolberg A.S., 2012].

Изучение, разработка и внедрение в практику методов диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД), наследственной тромбофилии, оптимизация консервативного лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей с целью минимизации повреждающего действия на сосудистую стенку с целью профилактики развития ПТС является одной из важнейших

задач в сосудистой хирургии.

Цель исследования: оптимизация лечебной тактики у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей и профилактики тяжелых форм хронической венозной недостаточности.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние эндотелия у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.
2. Изучить эффективность фотоплетизмографии в оценке функции эндотелия при ПТС.
3. Оценить эффективность микронизированной очищенной фракции флавоноидов и комплекса витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты в коррекции эндотелиальной дисфункции.
4. Определить встречаемость генетических полиморфизмов среди пациентов с посттромботическим синдромом и оценить их влияние на формирование хронической венозной недостаточности.
5. Создать алгоритм ведения пациентов с посттромботическим синдромом с позиции коррекции функционального состояния эндотелия.

Научная новизна

1. Впервые изучены изменения уровня метаболитов оксида азота II, гомоцистеина крови, показателя функции эндотелия при посттромботическом синдроме нижних конечностей.
2. Впервые проанализирована частота развития различных форм ХВН у больных перенесших тромбоз глубоких вен в зависимости от уровня биохимических маркеров, данных фотоплетизмографии и наличия генетических аномалий.
3. Впервые изучена частота встречаемости генетических мутаций системы гемостаза среди пациентов с посттромботическим синдромом.
4. Создан алгоритм лечебной тактики ведения пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей с целью профилактики развития тяжелых форм посттромботического синдрома.

Научно-практическая значимость работы

Основываясь на результатах исследования, создан алгоритм ведения пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, включающий диагностические и лечебные мероприятия, применение которых необходимо с момента установки диагноза, на различных сроках терапии для предотвращения развития тяжелых форм посттромботического синдрома. Доказана эффективность компьютерной фотоплетизмографии для практической диагностики и динамического наблюдения за функциональным состоянием эндотелия. Показано значение венотонизирующих препаратов и комплекса витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с посттромботическим синдромом.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Компьютерная фотоплетизмография позволяет оценить функцию эндотелия у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.
2. Гипергомоцистеинемия является важным звеном в прогрессировании посттромботического синдрома, а применение витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты позволяет снизить уровень гомоцистеина.
3. Применение микронизированной очищенной фракции флавоноидов в течение 6 месяцев значительно улучшает функцию эндотелия.
4. При выявлении у пациента мутаций фактора свертывания V, гена фибриногена необходимо рекомендовать постоянную антикоагулянтную терапию, а при обнаружении мутации фермента метионин-синтазы-редуктазы проводить гомоцистеинснижающую терапию при посттромботическом синдроме.

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», лечебную работу второго хирургического отделения ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», отделения гнойной хирургии ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Международном конгрессе «Славянский венозный форум» (Витебск, 2015), 8-м Санкт-Петербургском Венозном Форуме «Актуальные вопросы флебологии» (Санкт-Петербург, 2015), конференции «Амбулаторная флебология: надежды и реалии» в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова (Москва, 2015), 30-ой международной конференции Общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления в лечении сосудистых больных» (Сочи, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация иллюстрирована 24 рисунками, 15 таблицами. Представлены 4 клинических примера. Список литературы содержит 99 отечественных и 138 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии

РязГМУ имени академика И.П. Павлова. Проведено обследование и лечение 152 пациентов с впервые выявленным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Возраст больных составил от 24 до 78 лет. Среди обследованных было 55 женщин (36,2%) и 97 мужчин (63,8%) соотношение женщин и мужчин - 1:1,76.

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 3 группы: 1 группа пациентов принимала стандартную консервативную терапию, включавшую антикоагулянтные, противовоспалительные препараты, проводилась эластическая компрессия (60 человек); 2 группа дополнительно к стандартной терапии принимала микронизированную очищенную фракцию флавоноидов (МОФФ) (60 человек); в 3 группе помимо стандартной терапии, дополнительно назначался комплекс витаминов В_{6,9,12} (32 человека). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям.

Всем пациентам проводилось определение содержания метаболитов оксида азота II, уровня гомоцистеина крови, выполнялась компьютерная фотоплетизмография, УЗДС вен нижних конечностей, определение генетических мутаций фактора свертывания V, фибриногена, метионин – синтазы – редуктазы. Обследование выполнялось при поступлении, через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Измерение концентрации метаболитов оксида азота (II) в сыворотке крови проводилось по оригинальной методике, предложенной сотрудниками ГБОУ ВПО «Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (рационализаторское предложение (удостоверение № 1317)). Применялся фотоколориметрический метод.

Исследование уровня гомоцистеина крови выполнено с использованием набора Axis® Homocysteine Enzyme Immunoassay - набора реагентов для количественного определения гомоцистеина методом иммуноферментного анализа.

Регистрация фотоплетизмограммы (ФПГ) периферического пульса, визуальный анализ контура фотоплетизмограммы с целью определения диагностических показателей, характеризующих эластические свойства сосудов и функцию сосудистого эндотелия для выявления ранних стадий, определения прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний, оценки результатов лечения проводилась на аппарате «Элдар» ЗАО Инженерно-медицинский центр «Новые Приборы» (Россия).

В качестве контрольной группы при определении концентрации метаболитов оксида азота (П), компьютерной фотоплетизмографии обследованы 21 здоровый доброволец без анамнеза и клинических данных наличия патологии венозной системы.

Молекулярно-генетическое тестирование проводилось методом полимеразной цепной реакции. Исследованы полиморфный локус G1691A гена V фактора свертывания крови (Лейденская мутация), мутация G455A в гене фибриногена, полиморфизм A66G в гене метионин-синтазы-редуктазы.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных проводилась посредством вычисления средней арифметической и её ошибки ($M \pm m$) в программном пакете «Statistica» 6.0 и Microsoft Office Excel. Проверка равенства между средними значениями проведена с помощью коэффициента Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($P_t < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональное состояние эндотелия у пациентов с ПТС

Для оценки функционального состояния эндотелия при поступлении пациента в стационар и динамического контроля использована фотоплетизмография. Показатель функции эндотелия при поступлении пациента в стационар имел отрицательные значения или близкие к нулю. ПФЭ значительно снижен по сравнению с таковым у здоровых добровольцев (табл. 1).

Таблица 1

Значения показателя функции эндотелия на протяжении наблюдения

ПФЭ, (%) (M±m)	Период наблюдения				
	При поступлении	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Здоровые добровольцы	25,7 ± 2,2				
Группа I	-0,85±1,45	2,3±0,55 (p=0,073)	4,5±0,8 (p=0,05)	5,9±0,6 (p=0,044)	9,6±0,4 (p=0,07)
Группа II	-1,0±1,6	3,0±1,0 (p=0,041)	6,4±0,8 (p=0,008)	10,3±0,5 (p= 0,039)	12,5±0,6 (p=0,05)
Группа III	-1,0±1,4	2,75±1,0 (p=0,009)	5,5±0,5 (p=0,031)	7,7±0,6 (p= 0,056)	10,6±0,5 (p=0,004)

p-достоверная разница по сравнению с показателями в той же группе на момент поступления (p<0,05)

Таким образом, на фоне лечения ПФЭ увеличивался во всех группах пациентов. Однако, во второй группе, принимавшей МОФФ, показатели выше и их прирост относительно исходных значений более выраженный. На протяжении всех 3 месяцев лечения витаминными препаратами в группе III результаты близки к результатам во II группе. Затем, при прекращении приема наблюдается тенденция к замедлению динамики увеличения показателя функции эндотелия и к 12 месяцам наблюдения разница ПФЭ в группе I и III только 9,4%. Обнаружено что, введение в курс лечения МОФФ ведёт к увеличению значений показателя функции эндотелия, при этом наиболее интенсивный прирост показателей отмечается к 3 и 6 месяцу непрерывного приема препаратов. Так ПФЭ через 3 месяца в группе II на 29,7% выше, чем в группе I, а к 6 месяцам терапии показатель функции эндотелия группы II превышает ПФЭ I группы на 42,7%.

Использование метода компьютерной фотоплетизмографии в оценке функции эндотелия пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей представляется перспективным, однако, дополнение обследования определением уровня биохимических маркеров дисфункции

эндотелия позволит широко интерпретировать результаты ФПГ, выявить новые пути прогнозирования и коррекции ЭД.

Для объективизации данных о состоянии функции эндотелия произведено определение концентрации метаболитов NO в крови пациентов на протяжении терапии (табл. 2).

Таблица 2

Содержание метаболитов NO в крови пациентов

Концентрация метаболитов оксида азота (II), мкмоль/мл	При поступлении	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Здоровые добровольцы	92,1±5,4				
Группа I	38,3±7,0	47,1±5,1 (p=0,089)	54,6±5,8 (p=0,044)	58,9±6,0 (p=0,032)	68,1±6,6* (p=0,020)
Группа II	38,6±4,9	59,7±7,0 (p= 0,039)	69,3±4,9 (p=0,021)	79,2±6,8 (p=0,019)	81,2±7,2** (p=0,006)
Группа III	40,0±6,2	55,2±5,3 (p=0,042)	66,0±3,1 (p=0,034)	71,1±4,4 (p=0,025)	74,7±2,8*** (p=0,022)

p-достоверная разница по сравнению с показателями в той же группе на момент поступления (p<0,05)

*p=0,019 - разница концентрации метаболитов оксида азота (II) группы II по сравнению с показателями в группе I через 12 месяцев терапии (достоверно при p<0,05)

**p=0,071 - разница концентрации метаболитов оксида азота (II) группы III по сравнению с показателями в группе I через 12 месяцев терапии (достоверно при p<0,05)

***p=0,038 - разница концентрации метаболитов оксида азота (II) группы II по сравнению с показателями в группе III через 12 месяцев терапии (достоверно при p<0,05)

При обследовании пациентов с острым тромбозом глубоких вен выявлены низкие уровни метаболитов оксида азота (II). С восстановлением проходимости глубоких вен нижних конечностей происходит увеличение концентрации NO в крови, что может свидетельствовать о восстановлении функции эндотелия пораженной зоны. Прирост концентрации метаболитов через 1 месяц лечения МОФФ составил 35,3%, к 3 месяцу в II группе достигает 44,3%, к 6 месяцу 51,3%, через 12 месяцев 52,7%. Следовательно, интенсивное влияние микронизированной очищенной фракции флавоноидов на выработку

эндотелием оксида азота наблюдается в течение первых 6 месяцев приема препарата, в дальнейшем его воздействие ослабевает.

В процессе реканализации происходит увеличение уровня оксида азота (П) в группе I на 17,8% через 1 месяц лечения, затем через 3,6, и 12 на 29,8%; 35,0% и 43,7% соответственно. В группе III при приеме гомоцистеинснижающих препаратов наблюдается увеличение уровня NO в процессе лечения: через 1 месяц на 27,5%; через 3 месяца на 39,4%; через 6 месяцев на 43,8% и на 46,5% через го терапии.

Все больше внимания клиницистов приковано к такому патологическому состоянию, как гипергомоцистеинемия. Острому тромбозу глубоких вен сопутствует повышение уровня гомоцистеина крови. При поступлении отмечался самый высокий уровень - максимальная концентрация гомоцистеина, выявленная среди проб пациентов составила 31,6 ммоль/л, что соответствует умеренной форме гипергомоцистеинемии. В крови всех пациентов выявлена гипергомоцистеинемия, преимущественно в легкой форме (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация гомоцистеина в плазме крови

Концентрация Нсу, ммоль/л (M±m)	I группа	II группа	III группа
При поступлении	21,225±9,4	21,43±7,6	22,91±8,7
1 месяц	19,175±4,4 (p=0,23)	18,96±5,1 (p=0,11)	15,12± 3,75 (p=0,068)
3 месяца	17,38±4,25* (p=0,092)	16,73±3,95** (p=0,089)	11,36±3,05*** (p=0,044)
6 месяцев	17,2±3,5 (p=0,088)	16,3±2,8 (p=0,08)	10,3±2,9 (p=0,039)

p-достоверная разница по сравнению с показателями в той же группе на момент поступления (p<0,05)

*p=0,89 - разница концентрации Нсу группы I по сравнению с показателями в группе II через 3 месяцев терапии (достоверно при p<0,05)

**p=0,028 - разница концентрации Нсу группы II по сравнению с показателями в группе III через 3 месяцев терапии (достоверно при p<0,05)

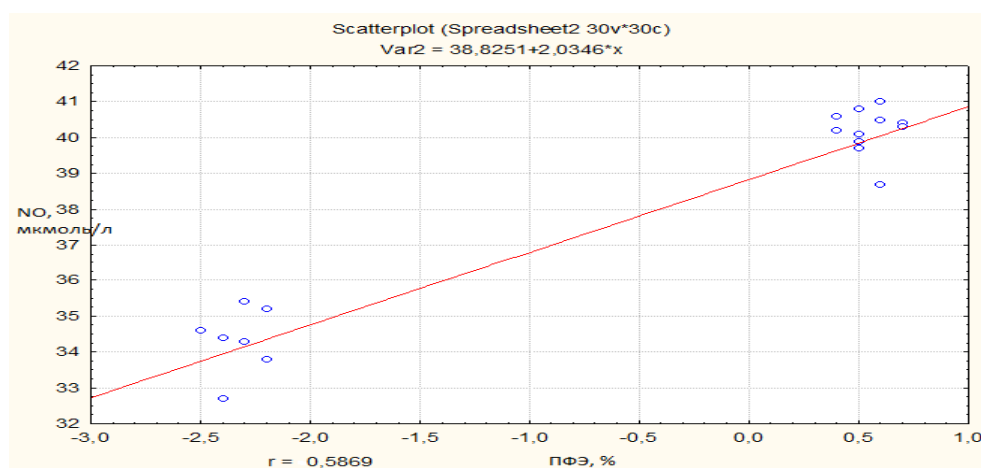
***p=0,019 - разница концентрации Нсу группы III по сравнению с показателями в группе I через 3 месяцев терапии (достоверно при p<0,05)

На фоне терапии в течение 3 месяцев уровень гомоцистеина в I группе пациентов снижается на 8,2%, а в группе II на 7,8%. В то время как на фоне приема витаминов в группе III удалось добиться снижения Hcy на 49,6%, что доказывает эффективность такого данного вида лечения гипергомоцистеинемии. После прекращения приема комплекса витаминов В_{6,9,12}, в срок 6 месяцев не выявлено значительной динамики концентрации гомоцистеина крови. Средние значения во всех трех группах, при этом, не принимают нормальных значений, что говорит о целесообразности дальнейшей терапии гипергомоцистеинемии.

Учитывая, что у всех обследованных пациентов выявлена гипергомоцистеинемия легкой или умеренной степени, и снижение показателей на фоне приема витаминов В_{6,9,12}, можно считать эффективным способом терапии патологического состояния, которым является ГГЦ.

Корреляция между показателями функции эндотелия, уровнем поражения и тяжестью ХВН

Для оценки информативности фотоплетизмографии в диагностике эндотелиальной дисфункции, в нашей работе выполнено изучение корреляции результатов измерения ПФЭ на момент поступления пациента в стационар и метаболитов оксида азота II (рис. 1).



r – Индекс корреляции.

Рис. 1. Корреляция между уровнем метаболитов NO (мкмоль/л) и ПФЭ (%) на момент поступления в стационар.

Обнаружена высокая степень корреляции между показателем функции эндотелия и уровнем NO, прямая зависимость между данными фотопетизмографии и биохимического маркера. Поэтому, учитывая неинвазивность, экономичность и простоту выполнения процедуры, ФПГ может быть использована для первичной диагностики эндотелиальной дисфункции и динамического наблюдения за пациентами с посттромботическим синдромом.

Выявлена зависимость значений ПФЭ от уровня пораженного сегмента на момент поступления в стационар, тенденция сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2).

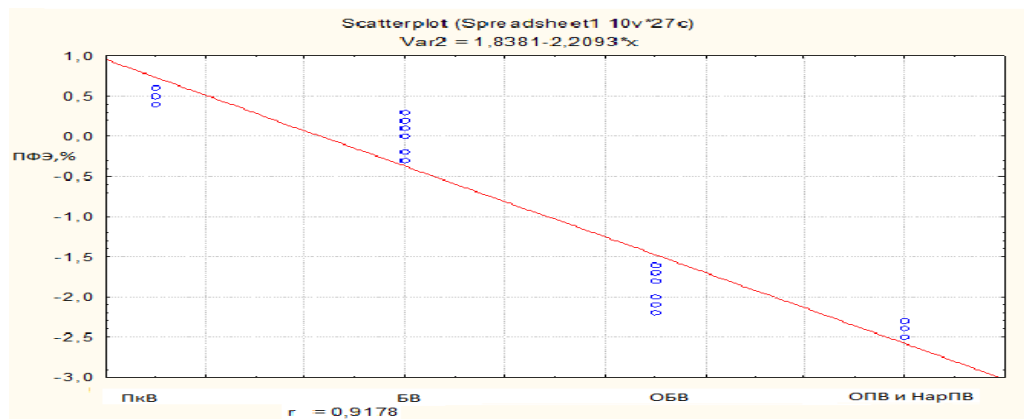


Рис. 2. Зависимость уровня поражения сегментов глубоких вен на момент поступления и значений ПФЭ.

Чем более протяженный сегмент глубоких вен подвергся повреждению, тем ниже средний показатель функции эндотелия.

Нами проанализирована зависимость уровня биохимического маркера функции эндотелия NO от уровня локализации проксимальной границы поражения венозной системы (рис. 3).

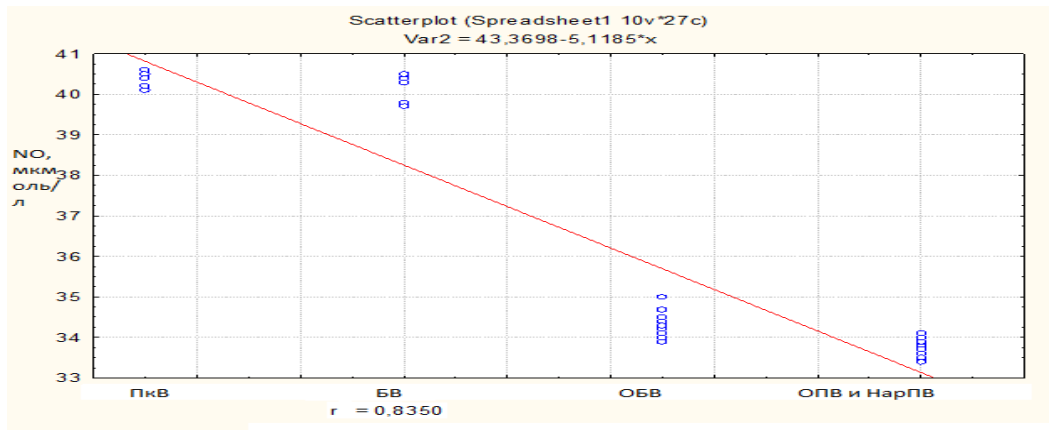


Рис. 3. Зависимость уровня поражения сегментов глубоких вен на момент поступления и концентрации метаболитов оксида азота (II).

Уровень NO напрямую отражает протяженность пораженного сегмента вен, пораженного эндотелия сосудов в различные сроки от начала терапии. Чем меньше уровень NO, тем больше объем поражения. Подтверждается ведущая роль среди биохимических маркеров определения метаболитов оксида азота (II) в диагностике эндотелиальной дисфункции.

Значимой зависимости уровня Hcy от уровня поражения системы глубоких вен нами не обнаружено. Низкий уровень обратной корреляционной связи указывает на то, что концентрация гомоцистеина не может с полной достоверностью зависеть от локализации и протяженности поражения венозной системы (рис. 4).

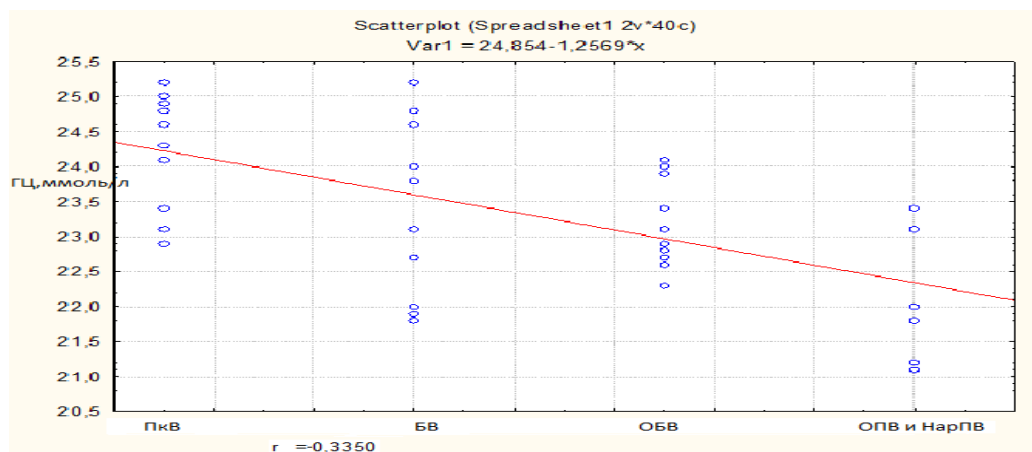


Рис. 4. Корреляция концентрации уровня гомоцистеина в крови (ммоль/л) и уровня поражения венозной системы.

Одним из методов объективизации результатов лечения выбрано ультразвуковое сканирование. При УЗДС венозной системы через 12 месяцев

выявлено, что наибольшее количество исследуемых, у которых достигнута полная реканализация пораженных сегментов, было во второй группе пациентов, принимавших МОФФ (рис. 5).

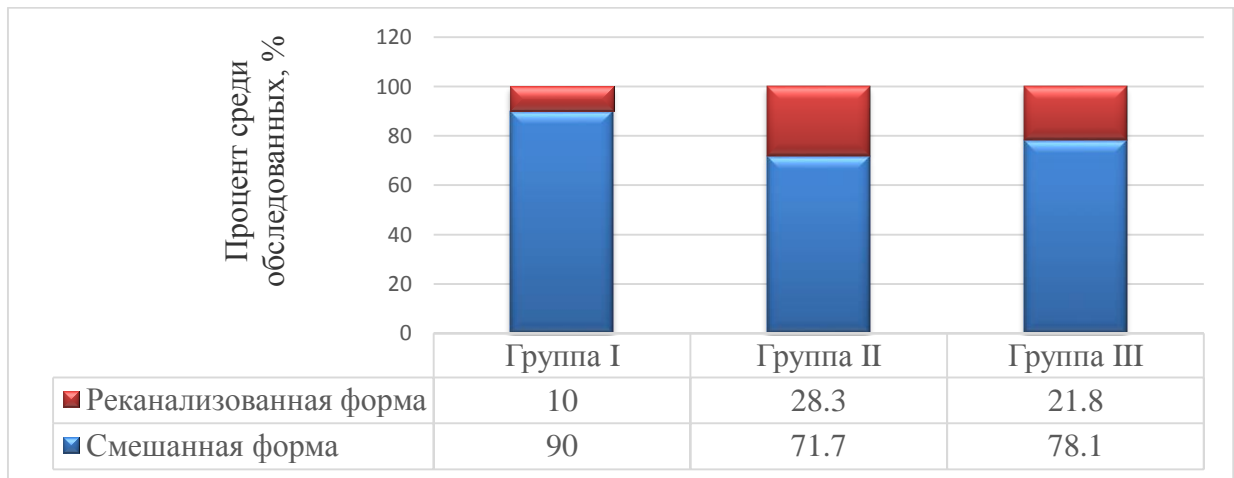


Рис. 5. Результаты терапии по данным УЗДС через 12 месяцев.

Клинически, в I группе пациентов в 50,9% случаев развились выраженные признаки хронической венозной недостаточности (СЕАР класса С₃₋₄). Введение в курс лечения МОФФ в группе II привело к снижению частоты развития тяжелых форм хронической венозной недостаточности. Так класс С₃₋₄ выявлен в 40,58%. В группе III у 46,55% пациентов через 12 месяцев лечения с применением витаминов В_{6,9,12} сохранялся стойкий отек, появились трофические изменения кожных покровов голени (класс С₃₋₄).

С позиции эндотелиальной дисфункции, учитывая данные биохимических маркеров и ПФЭ, гомоцистеин оказывает негативное воздействие на эндотелий сосудов. Гомоцистеинснижающая терапия улучшает функцию эндотелия, однако, это происходит менее активно, чем при приеме венотонизирующих препаратов, содержащих МОФФ.

Значение генетического статуса в течении ПТС

При исследовании генетического статуса установлено, что Лейденская мутация F5, являющаяся существенным фактором риска развития ТГВ, суммарно обнаружена у 27 (45%) пациентов, так же в 21 (35%) случае выявлена мутация гена фибриногена. Однако, наиболее часто встречающейся

стала мутация фермента фолатного цикла – метионин-синтазы-редуктазы (табл. 4).

Таблица 4

Частота встречаемости полиморфизмов изученных генов

Полиморфный локус G1691A гена V фактора свертывания крови (Лейденская мутация) F5	Дикий тип (Алель 1)	G/G	33 (55%)
	Гетерозигота	G/A	15 (25%)
	Мутант (Алл. 2)	A/A	12 (20%)
Полиморфный локус -455 G-A в гене фибриногена FBG	Дикий тип (Алель 1)	G/G	39 (65%)
	Гетерозигота	G/A	18 (30%)
	Мутант (Алл. 2)	A/A	3 (5%)
Полиморфный локус A66G гена MTRR	Дикий тип (Алель 1)	A/A	14 (23,3%)
	Гетерозигота	A/G	25 (41,7%)
	Мутант (Алл. 2)	G/ G	21 (35%)

Для характеристики клинической картины ПТС использована международная классификация хронических заболеваний вен CEAP (табл. 5).

Таблица 5

Классификация ПТС по CEAP в зависимости от выявленной мутации

Ген	Вариант мутантной аллели	Класс C ₁₋₂	Класс C ₃₋₄
G1691A F5	A/A	4(33,3%)	8(66,7%)
	G/A	15(100%)	-
-455 G-A FBG	A/A	-	3 (100%)
	G/A	18 (100%)	-
A66G MTRR	G/G	5 (23,8%)	16 (76,2%)
	A/G	15 (60%)	10 (40%)

Следует обратить внимание, что наличие мутантного аллеля гена фибриногена в гомозиготном состоянии привело к формированию у всех пациентов ПТС с развитием стойкого отека на пораженной нижней конечности, либо к трофическим изменениям кожных покровов голени. Мутации в гене метионин-синтазы-редуктазы, которые могут привести к

гипергомоцистеинемии, оказывают значительное влияние на формирование тяжелых форм ХВН.

Обнаружено, что наибольшее влияние на течение посттромботического синдрома оказывает мутация MTRR, которая как в гетеро-, так и в гомозиготном варианте приводит к формированию C₃₋₄ у значительного количества пациентов.

Наличие у пациента ассоциации мутантных аллелей приводит к развитию тяжелых форм посттромботического синдрома нижних конечностей. Во всех 29 случаях у пациентов отмечается замедленная реканализация пораженного сегмента с формированием смешанной формы ПТС C₃₋₄. Класс C₄ соотносится с сочетаниями мутаций: гомозигота F5 /гетерозигота 455 G-A FBG /гомозигота A66G MTRR; гетерозигота G1691A F5 /гомозигота 455 G-A FBG; гомозигота G1691A F5 /гетерозигота 455 G-A FBG; гетерозигота G1691A F5 /гомозигота A66G MTRR, и с полным гомозиготным сочетанием трех генов.

Алгоритм профилактики тяжелых форм ХВН с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции

На основании полученных в результате исследования данных нами сформулирован алгоритм ведения пациента с момента подтверждения диагноза тромбоза глубоких вен с целью профилактики развития у него тяжелых форм посттромботического синдрома (рис. 6).

При выявлении мутантных аллелей системы свертывания, показана постоянная антикоагулянтная терапия. Допускается длительная терапия антикоагулянтами с последующей их отменой при достижении стойкой реканализации и устранении иных факторов риска с контролем показателей коагулограммы. При обнаружении аномалий в генетической составляющей регуляции обмена гомоцистеина, необходимо проводить гомоцистеинснижающую терапию с контролем за уровнем Hcy в крови, рекомендовать пациенту продолжительную АКТ до полного восстановления просвета вен нижних конечностей и диету с высоким содержанием витаминов

В_{6,9,12}, умеренным потреблением белков животного происхождения, бобовых для поддержания нормальных значений Нсу. Если высокий уровень гомоцистеина в крови больного с ТГВ не связан с генетическими дефектами ферментов, участвующих в его обмене, проводится лечение ГГЦ витаминами В_{6,12}, фолиевой кислотой в высоких дозировках до нормализации показателей, рекомендуется диетическое питание.

На ранних сроках, в первые 3 месяца от момента диагностирования ТГВ, всем пациентам показан прием микронизированной очищенной фракции флавоноидов. При подтвержденной инструментально или биохимически эндотелиальной дисфункции прием МОФФ необходимо продлить до 6 месяцев.

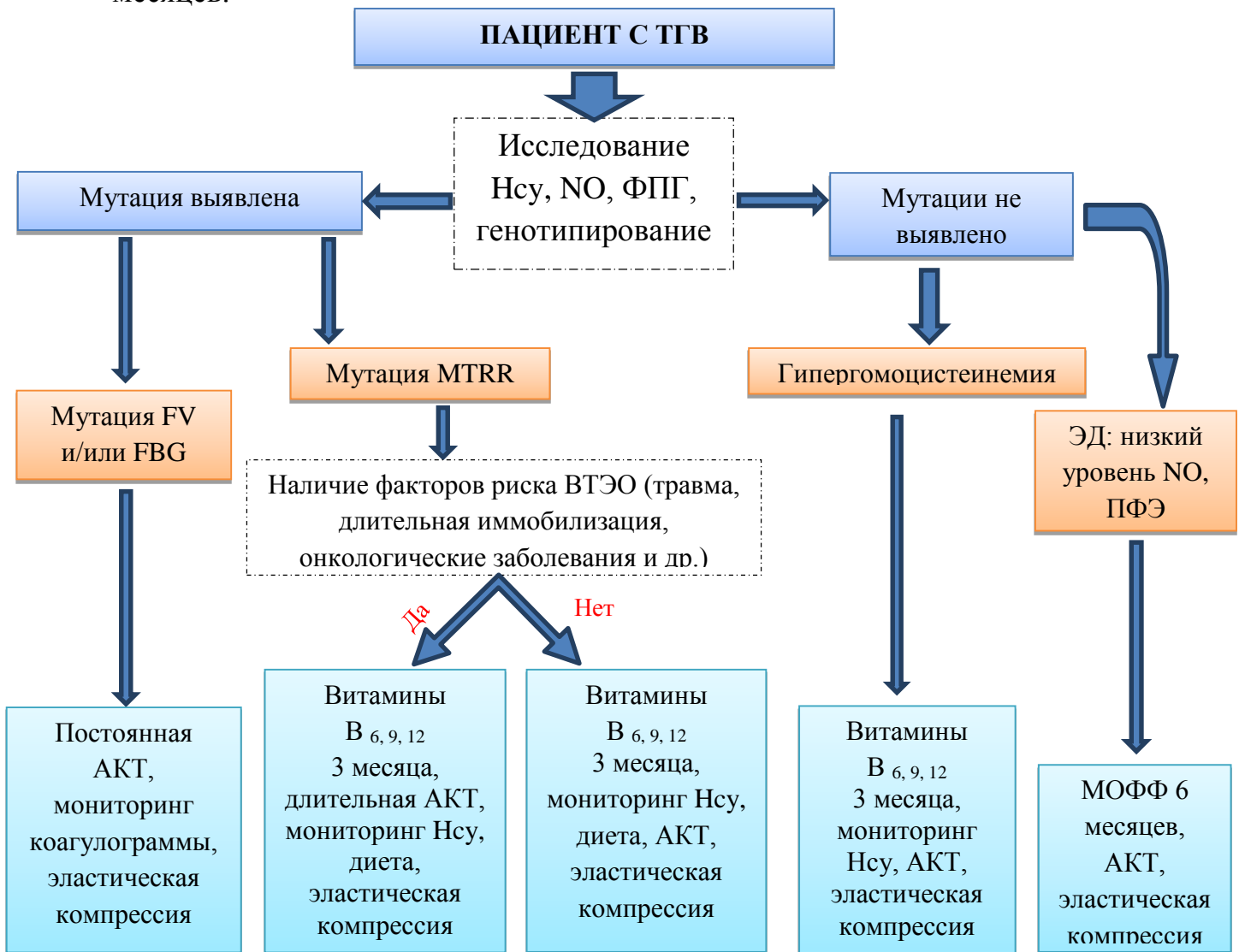


Рис. 6. Алгоритм ведения пациентов с ТГВ с целью профилактики развития тяжелых форм ПТС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с посттромботическим синдромом в крови отмечается низкий уровень метаболитов оксида азота (II), гипергомоцистеинемия, показатель функции эндотелия принимает отрицательные значения или близкие к нулю.
2. Доказана высокая степень корреляции ($r=0,9178$) между данными фотоплетизмографии и уровнем метаболитов оксида азота (II), что подтверждает достаточную эффективность фотоплетизмографии в оценке функции эндотелия.
3. Прием комплекса витаминов B₆, B₁₂, фолиевой кислоты ведет к снижению уровня гомоцистеина, повышению уровня NO и показателя функции эндотелия, что благоприятно влияет на течение ПТС.
4. Применение микронизированной очищенной фракции флавоноидов ведет к коррекции эндотелиальной дисфункции, к достоверному увеличению показателю функции эндотелия ($p=0,039$), концентрации в крови метаболитов оксида азота (II) в первые 6 месяцев лечения ($p=0,019$).
5. Мутация гена метионин-синтазы-редуктазы среди пациентов с ПТС выявленная в 76,7% случаев, может привести к гипергомоцистеинемии и служить фактором развития тяжелых форм ХВН.
6. Лейденская мутация V фактора свертывания или мутация гена фибриногена в 35% случаев встречается в ассоциации с мутацией MTRR. При наличии генетической мутации в нескольких генах системы гемостаза пациент имеет склонность к развитию отечной и трофических форм ПТС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Компьютерную фотоплетизмографию следует использовать для оценки функции эндотелия у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

2. При выявлении у больного с ПТС гипергомоцистеинемии целесообразно включить в план лечения витамины В₆, В₁₂, фолиевую кислоту.
3. Препарат микронизированной очищенной фракции флавоноидов необходимо назначать на срок 6 месяцев, что значительно улучшает функцию эндотелия.
4. При наличии мутаций фактора свертывания V, гена фибриногена показана длительная антикоагулянтная терапия.
5. При наличии мутации гена метионин-синтазы-редуктазы показан прием витаминного комплекса В_{6,9,12} в течение 3 месяцев.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Никифорова Л.В. Гипергомоцистеинемия и возможности ее коррекции при посттромботическом синдроме нижних конечностей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2016. - №1. – С.58-64.
2. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Исаков С.А. Уровень оксида азота при посттромботическом синдроме // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. - №2. - с.79-85.
3. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Грязнов С.В., Слепнев А.А. Компьютерная фотоплетизмография в оценке функции эндотелия // Вестник национального медико – хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2016. – Том 11, №1. - С.91-93.
4. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Никифоров А.А. Влияние генетических факторов на течение посттромботического синдрома нижних конечностей // Новости хирургии. -2016. -Том 24, №2. - С. 125-130.

Б. в других изданиях:

5. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Возможности оценки функции эндотелия при посттромбофлебитическом синдроме в амбулаторной практике // Научно-практическая конференция

«Амбулаторная флебология: Надежды и реалии». Тезисы докладов. – Москва, Изд-во «Лица», 2015. С. 27-29.

6. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии посттромботического синдрома и варианты ее коррекции // Материалы IV Международного медицинского форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении сосудов. Интервенционная кардиология». – Челябинск. - 2015. - Изд. «ТИТУЛ». - с.77.

7. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Грязнов С.В. Показатель функции эндотелия при посттромбофлебитическом синдроме нижних конечностей // Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» - Витебск. - 2015. - с.27.

8. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Грязнов С.В. Влияние вентонизирующих препаратов на течение посттромботического синдрома нижних конечностей // «Ангиология и сосудистая хирургия. Материалы XXX международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов». – Сочи. – 2015. – с.264-266.

9. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Архипкина Н.В. Возможности фармакологической коррекции показателя функции эндотелия при посттромботическом синдроме нижних конечностей // Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов-на-Дону. – 2015. – с.1012-1013.

10. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Грязнов С.В. Современный взгляд на проблему посттромботического синдрома нижних конечностей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 21 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. – 2015. – с.134.

11. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А. Эффективность различных вентонизирующих препаратов в терапии эндотелиальной дисфункции при посттромботическом синдроме нижних конечностей // Материалы XXXI международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов – Москва. – 2015. – с. 60-61.

12. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А. Генетические аспекты течения посттромботического синдрома нижних

- конечностей // 8^{ой} Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы Флебологии Сборник тезисов, изд-во «Альта Астра» - 2015г. с.19-20.
13. Рудакова И.Н., Слепнев А.А. Нарушение функции эндотелия при посттромботическом синдроме нижних конечностей // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. – Рязань. – 2015. – с.73-74.
14. Рудакова И.Н. Маркеры функции эндотелия и их значение при заболеваниях вен нижних конечностей // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. - №2 (57), Т11. - с.116 – 118.
15. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Никифорова Л.В., Марукова Т.А. Роль определения уровня гомоцистеина при посттромботическом синдроме нижних конечностей // Материалы Всероссийской научно – практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» тезисы докладов 4-6 февраля 2016г. с.100-104.
16. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Компьютерная фотоплетизмография и определение метаболитов оксида азота II при посттромботическом синдроме нижних конечностей // Материалы 9-й Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования». – Витебск. – Витебск: ВГМУ, 2016, с. 138-141.
17. Рудакова И.Н., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Никифорова Л.В. Динамика уровня гомоцистеина в ранние сроки формирования посттромботического синдрома // Флебология. – 2016. – Том 11, № 2. С. 9. (Материалы XI Научно-практическая конференция Ассоциации флебологов России «Актуальные вопросы флебологии». Новосибирск.).

Научное издание

Рудакова Ирина Николаевна

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Сдано в печать 27.06.2016. Формат 60×84/16.
Бумага писчая. Гарнитура Times. Печать офсетная.
Тираж 100 экз.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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 ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Т. Шевченко, д.34
Тел.: 8 (4912) 46-08-72
e-mail: rio.zasorkina@yandex.ru