

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

СУШКОВ С.А.¹, НЕБЫЛИЦИН Ю.С.², ПАСЕВИЧ Д.М.¹, ДЕМИДОВ С.И.¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Клиника Витебского государственного медицинского университета, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 61-71.

THE CORRECTION OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH POST-THROMBOTIC SYNDROME OF THE LOWER EXTREMITIES

SUSHKOV S.A.¹, NEBYLITSIN Y.S.², PASEVICH D.M.¹, DEMIDOV S.I.¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Medical University Clinic, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):61-71.

Резюме.

Цель – оптимизировать подходы к лечению пациентов с посттромботическим синдромом вен нижних конечностей путем воздействия на функциональное состояние эндотелия кровеносных сосудов.

Материал и методы. В исследование эффективности и результатов лечения разработанного метода включены 35 пациентов с посттромботическим синдромом (ПТС) (мужчин – 24, женщин – 11). В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две группы. В первой группе применялась стандартная схема лечения: противовоспалительные препараты, антиагреганты, эластическая компрессия. Во второй группе пациентам в комплексную схему лечения были включены препараты: флебопротектор и флеботоник – микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) (в виде препарата «Детравен») 1000 мг в сутки в течение 30 дней, ангиопротектор – пентоксифиллин 0,08% – 250 мл 10 дней внутривенно капельно.

Результаты. Установлено, что применение в комплексном лечении препаратов: пентоксифиллин, флебопротектор и флеботоник – микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) 1000 мг в сутки с целью коррекции функционального состояния эндотелия является патогенетически обоснованным. Отмечалось повышение концентрации эндотелина-1 в плазме, увеличение уровня интерлейкина-4, снижение количества циркулирующих эндотелиальных клеток, содержания нитратов и нитритов в плазме крови и уровня интерлейкина-6. Также отмечен регресс клинических проявлений заболевания.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило эффективность применения в комплексном лечении пациентов с посттромботическим синдромом вен нижних конечностей препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия.

Ключевые слова: посттромботический синдром, дисфункция эндотелия, нитрозилирующий стресс.

Abstract.

Objectives. To optimize the approaches to the treatment of patients with post-thrombotic syndrome of the lower extremities veins by affecting the functional state of the blood vessels endothelium.

Material and methods. 35 patients (males – 24, females – 11) with post-thrombotic syndrome (PTS) were included in the study of the efficacy and results of treatment of the developed method. Depending on the provided treatment, patients were divided into two groups. In the first group, standard treatment regimen was used: anti-inflammatory drugs, antiaggregants, elastic compression. In the second group, the following drugs were included in the complex treatment

regimen: phlebotropic drug – micronized purified flavonoid fraction – 500 mg (including diosmin (90%) – 450 mg and flavonoids in terms of hesperidin (10%) – 50 mg) (in form of the drug «Detraven») – 1000 mg per day during 30 days, angioprotector – pentoxifylline 0,08% – 250 ml during 10 days intravenously.

Results. It has been established that the use in the complex treatment of drugs: pentoxifylline, phlebotropic drug – micronized purified flavonoid fraction – 500 mg (including diosmin (90%) – 450 mg and flavonoids in terms of hesperidin (10%) – 50 mg) – 1000 mg a day for the purpose of correcting the functional state of the endothelium is pathogenetically grounded. An increase in endothelin-1 plasma concentration, an increase in interleukin-4 level, a decrease in the number of circulating endothelial cells, nitrates and nitrites content in the blood plasma, and the interleukin-6 level were observed. Regression of clinical manifestations of the disease was also noticed.

Conclusions. The conducted study confirmed the effectiveness of the use of drugs restoring the functional state of the endothelium in the complex treatment of patients with post-thrombotic syndrome of the veins of the lower extremities.

Key words: post-thrombotic syndrome, endothelial dysfunction, S-Nitrosylation.

Лечение пациентов с посттромботическим синдромом (ПТС) остается одним из важных вопросов флебологии [1-3]. ПТС характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, развитием в 10% случаев трофических язв, снижением трудоспособности и нередко развитием инвалидности. Это подчеркивает важность проблемы лечения и профилактики прогрессирования данной патологии [4].

Причиной прогрессирования хронической венозной недостаточности может являться дисфункция эндотелия венозных сосудов [5, 6]. Нарушение функционального состояния эндотелия будет характеризоваться неадекватным образованием в эндотелии различных биологически активных веществ. Ключевое значение в развитии нарушений функционального состояния эндотелия при хронической венозной недостаточности имеет венозная гипертензия, стаз, гипоксия сосудистой стенки, действие цитокинов. Происходят изменения в системе цитокинового и интерлейкинового обмена [7, 8]. Дисфункция эндотелия может приводить адгезии лейкоцитов к эндотелию [9]. Важную роль в её развитии может играть возрастание содержания оксида азота (NO), приводящее к возникновению нитрозилирующего стресса [10, 11].

В настоящее время важной задачей является не только выявление дисфункции эндотелия при ПТС, но и проведение лечебных мероприятий с целью коррекции имеющихся нарушений. Некоторые авторы для уменьшения синтеза NO в лечении различных заболеваний используют корректор микроциркуляции – пентоксифиллин [12, 13].

Учитывая, что в настоящее время отсутствует метод коррекции дисфункции эндотелия при ПТС целью исследования являлась оптими-

зация лечения пациентов с ПТС путем воздействия на функциональное состояние эндотелия.

Материал и методы

В исследование включено 35 пациентов с ПТС (мужчин – 24, женщин – 11). Во время приема врачи-специалисты проводили контрольную оценку тяжести заболевания по классификации CEAP. C₂ было выявлено у 7 пациентов, C₃ – у 13, C₄ – у 9, C₅ – у 4, C₆ – у 2. Все пациенты были разделены на две группы по методам лечения (табл. 1). Рандомизация проводилась методом «конвертов».

В группе №1 применялось стандартное лечение: нестероидные противовоспалительные препараты, антиагреганты, эластическая компрессия.

В группе №2 пациентам дополнительно в лечении применялись: флебопротектор и флеботоник – микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) 1000 мг в сутки (детравен – 2 таблетки внутрь после еды) в течение 30 дней; ангиопротектор и корректор микроциркуляции – пентоксифиллин (раствор пентоксифиллина 0,08% – 250 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней внутривенно).

Осмотр и обследование пациентов проводили до начала лечения, на 10-е и 30-е сутки. Эффективность лечения оценивали по выраженности субъективных ощущений. С этой целью использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), где 0 – отсутствие симптома, 2 – умеренная степень выраженности симптома, 4 – значительная степень выраженности симптома (не влияющая на обычную активность и сон), 6 – вы-

Таблица 1 – Состав пациентов с посттромботическим синдромом вен нижних конечностей в зависимости от возраста, пола, сегмента поражения и вида лечения

Показатели	Группа № 1 (n=15)	Группа № 2 (n=20)
Возраст (лет) М±σ	55,2±14,6	52,7±13,5
Мужчин/Женщин	10/5	14/6
C ₂	3	4
C ₃	6	7
C ₄	4	5
C ₅	1	3
C ₆	1	1

раженное проявление симптома (влияющее на активность и сон).

Для объективной оценки отека измеряли маллеолярный объем с помощью градуированной ленты.

Функциональное состояние эндотелия оценивали по уровню эндотелина-1, количества в крови циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК), интерлейкинов-6 (ИЛ-6), интерлейкинов-4 (ИЛ-4) и продуктов деградации монооксида азота (нитраты/нитриты – NO₂/NO₃). Исследования выполняли до начала лечения и на 10-е сутки.

Определение эндотелина-1 в плазме крови проводили с помощью иммуноферментного набора «Quantikine ELISA» и колонок для аффинной хроматографии в соответствии с приложенной инструкцией.

В венозной крови определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток. С этой целью использовали метод J. Hladovec et al. [14].

Уровень цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

Содержание NO₂/NO₃ в плазме крови определяли по методу Грисса [15].

Ультразвуковое исследование вен проводилось на аппарате «SSI-6000, SonoScare» фазированным датчиком на частоте 6-11 МГц.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов программ IBM SPSS Statistic 10. Данные представлялись в виде Me (медиана) и интерквартильного размаха с описанием значения 25-го и 75-го перцентилей (P25; P75). Для сравнения групп по исследуемым параметрам был использован непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных групп и критерий Вилкоксона для свя-

занных групп. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В группе №1 до лечения количество ЦЭК составляло 35 (25-41) клеток/100 мкл, в группе №2 – 37 (27-45) клеток/100 мкл. Статистическая разница в группах отсутствовала.

У пациентов группы №1 количество ЦЭК к 10-м суткам уменьшилось на 17,1% в сравнении с данными до лечения и равнялось 29 (24-33) кл/100 мкл (p<0,05). В группе №2 наблюдалось снижение количества ЦЭК на 10-е сутки на 37,8% по сравнению с показателями в группе до лечения и составляло 23 (20-28) кл/100 мкл (p<0,05) и на 30-е сутки на 37,6% по сравнению с показателями в группе до лечения и составляло 23,1 (19-27) кл/100 мкл (p<0,05) (рис. 1, 2, 3).

В группе №1 до лечения концентрация эндотелина-1 в плазме составляла 1,87 (1,58-2,01) пг/мл, в группе №2 – 1,91 (1,63-2,2) пг/мл. Статистически значимые различия в группах не наблюдались.

В группе №1 концентрация эндотелина-1 в плазме к 10-м и 30-м суткам статистически не отличалась по сравнению с показателями до начала лечения. В группе пациентов с ПТС №2 отмечалось повышение концентрации эндотелина-1 на 10-е сутки на 19,9% и на 30-е сутки на 39,8% по сравнению с показателями до лечения и составляла 2,29 (2,02-2,52) пг/мл и 2,67 (2,47-3,04) пг/мл соответственно (p<0,05) (рис. 4, 5, 6).

У пациентов группы №1 до лечения уровень ИЛ-6 в плазме составлял 11,3 (8,68-35,01) пг/мл, в группе №2 – 10,94 (6,79-17,4) пг/мл. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

В группе №1 уровень ИЛ-6 в плазме к 10-м

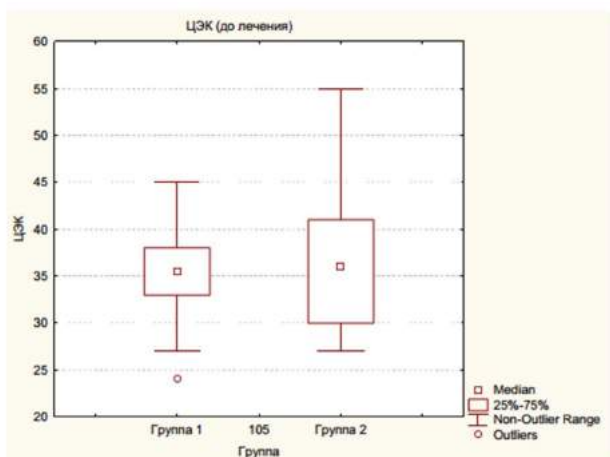


Рисунок 1 – Количество циркулирующих эндотелиоцитов до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

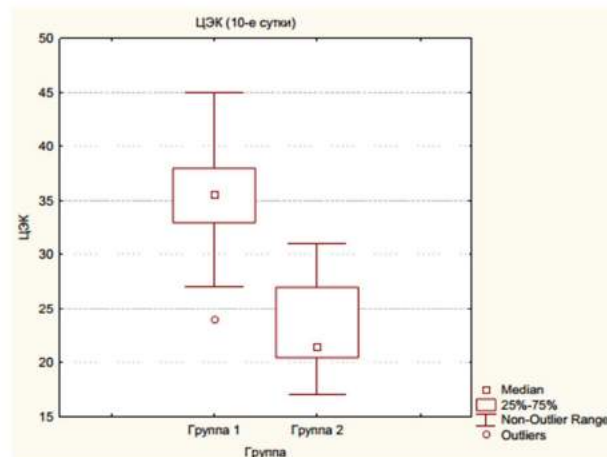


Рисунок 2 – Количество циркулирующих эндотелиоцитов на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

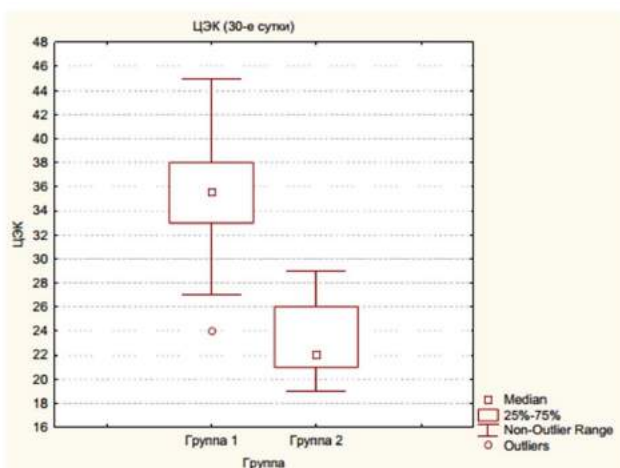


Рисунок 3 – Количество циркулирующих эндотелиоцитов на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

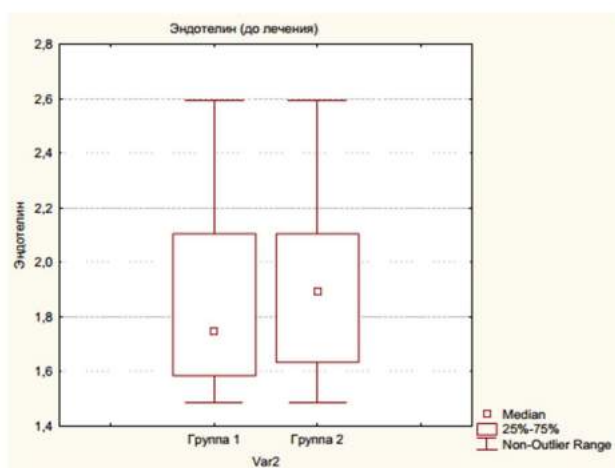


Рисунок 4 – Концентрация эндотелина-1 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

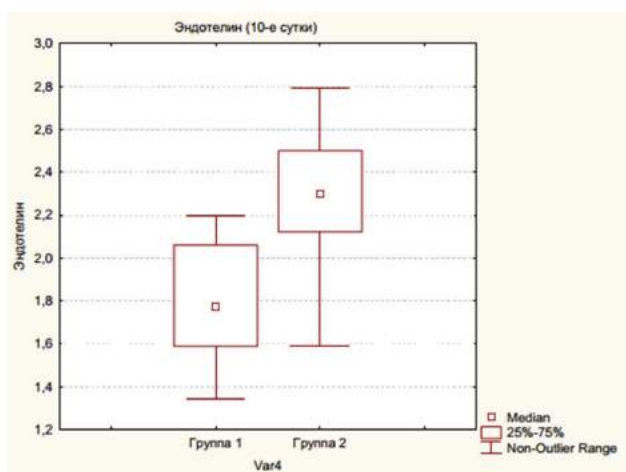


Рисунок 5 – Концентрация эндотелина-1 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

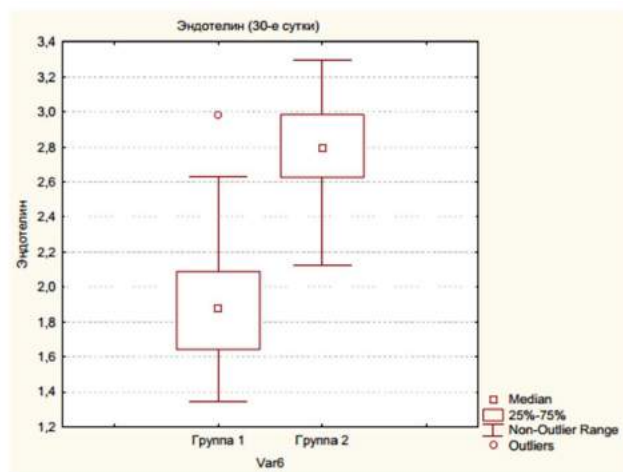


Рисунок 6 – Концентрация эндотелина-1 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

суткам статистически не отличался по сравнению с показателями до начала лечения, на 30-е сутки отмечалось снижение на 33,4% и составляло 8,67 (6,15-10,98) пг/мл. В группе пациентов с ПТС №2 отмечалось снижение уровня ИЛ-6 на 10-е сутки на 26,8% и на 30-е сутки на 39,9% по сравнению с показателями до лечения и составлял 8,01 (6,21-9,16) пг/мл и 6,57 (5,08-8,76) пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 7, 8, 9).

У пациентов группы №1 до лечения уровень ИЛ-4 в плазме составляла 1,41 (1,08-1,98) пг/мл, в группе №2 – 1,51 (0,79-2,1) пг/мл. Статистической разницы между группами не отмечалось.

В группе №1 уровень ИЛ-4 в плазме к 10-м и 30-м суткам статистически не отличался по сравнению с показателями до начала лечения. В

группе пациентов с ПТС №2 уровень ИЛ-4 к 10-м суткам статистически не отличался по сравнению с показателями до начала лечения, на 30-е сутки отмечалось повышение уровня ИЛ-4 на 39,1% по сравнению с показателями до лечения и составлял 2,1 (1,48-3,26) пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 10, 11, 12).

В группе №1 до лечения содержание NO_2/NO_3 составляло 120,3 (98,4-151,4) мкМ/л, в группе №2 – 124,4 (87,8-159,5) мкМ/л. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Через 10 и 30 суток у пациентов группы №1 содержание NO_2/NO_3 статистически не отличалось от показателей до лечения и составляло 112,9 (93,2-158,9) мкМ/л и 109,4 (89,1-134,6) мкМ/л ($p > 0,05$) соответственно. В группе №2 наблюдалось снижение содержания NO_2/NO_3 на 10 и 30-е сутки на 28,3% и 26,6% и составляло

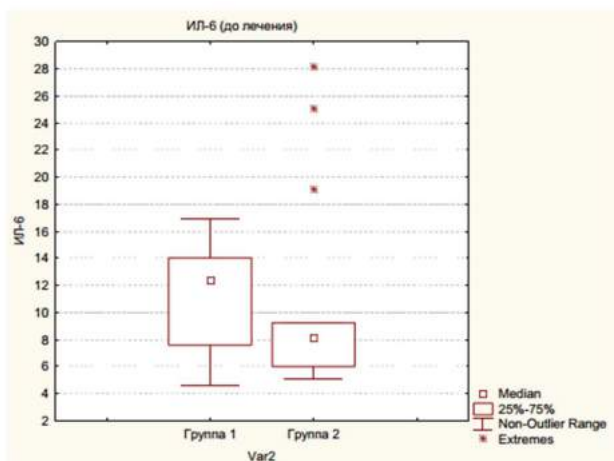


Рисунок 7 – Уровень интерлейкина-6 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

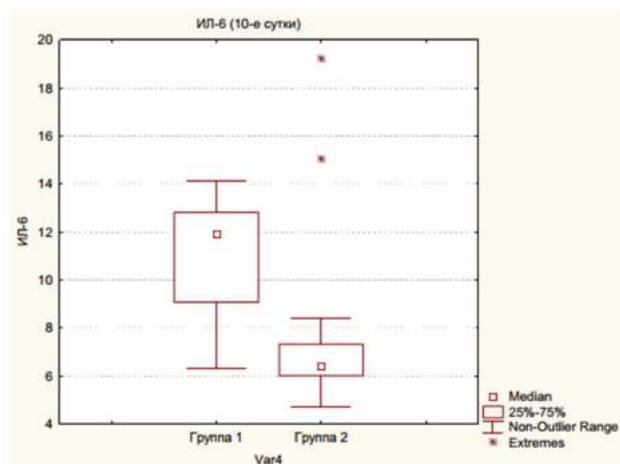


Рисунок 8 – Уровень интерлейкина-6 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

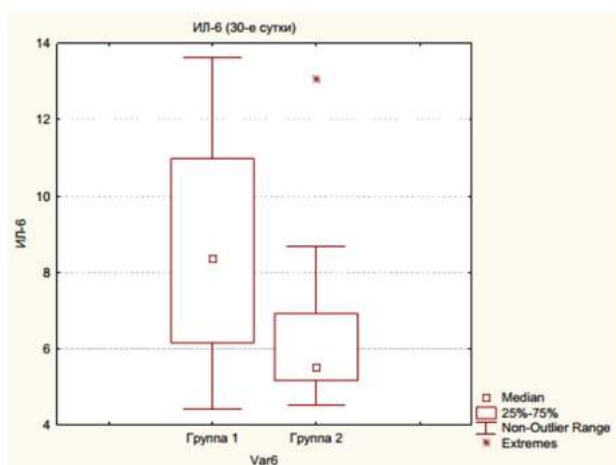


Рисунок 9 – Уровень интерлейкина-6 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

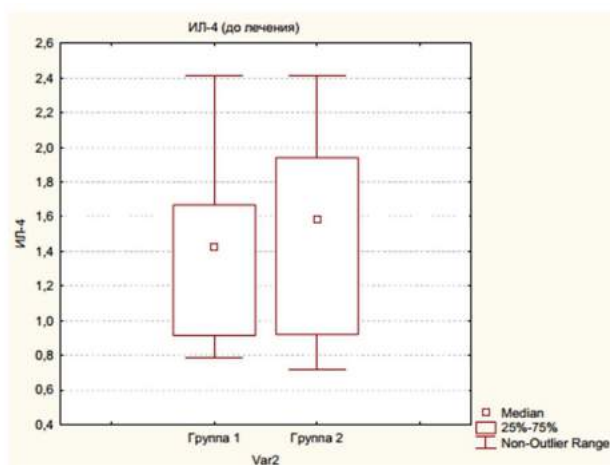


Рисунок 10 – Уровень интерлейкина-4 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

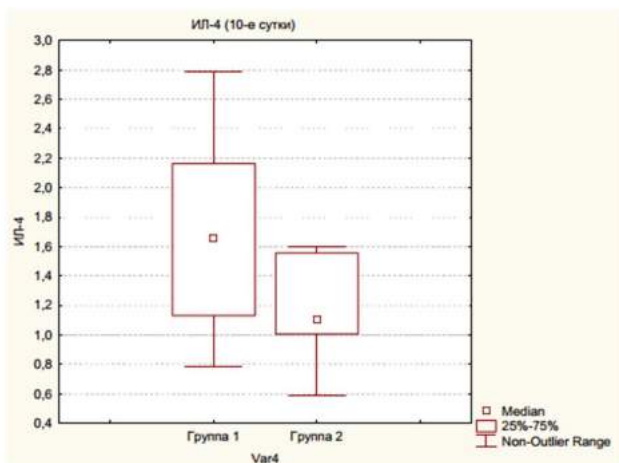


Рисунок 11 – Уровень интерлейкина-4 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

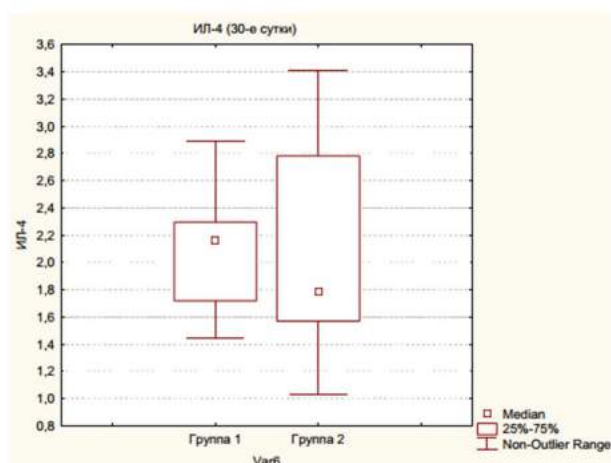


Рисунок 12 – Уровень интерлейкина-4 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

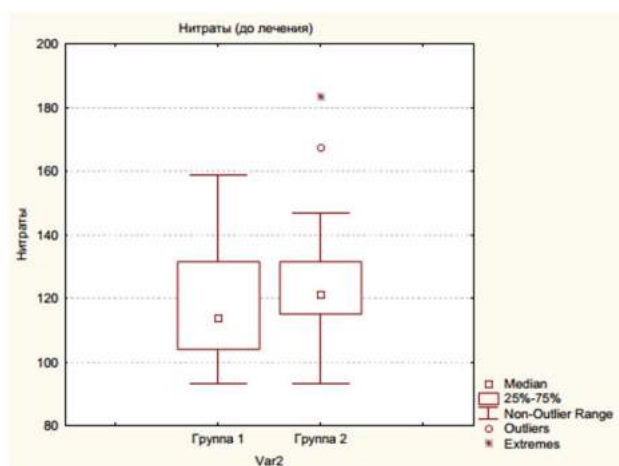


Рисунок 13 – Содержание NO_2/NO_3 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

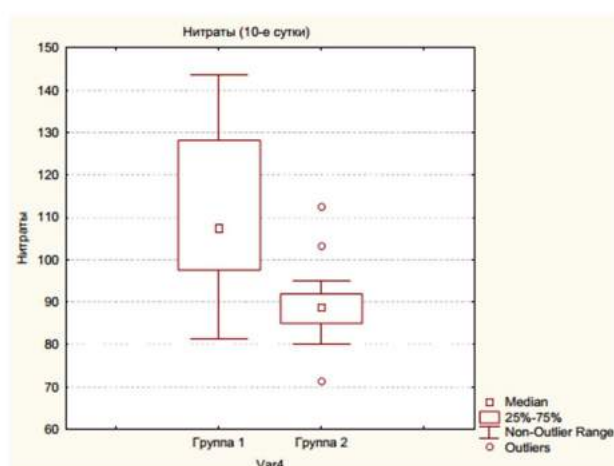


Рисунок 14 – Содержание NO_2/NO_3 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

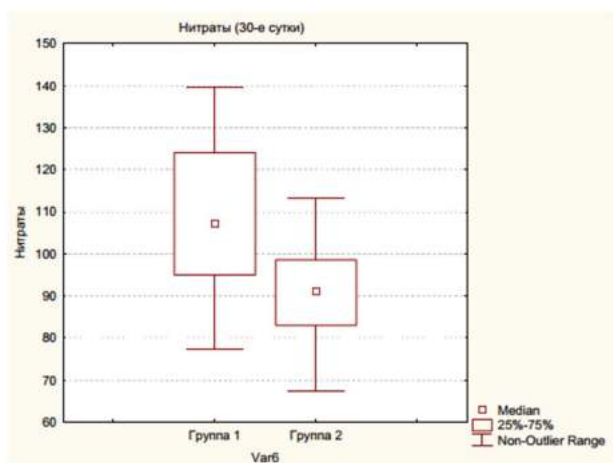


Рисунок 15 – Содержание NO_2/NO_3 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

89,3 (72,1-117,2) мкМ/л и 91,3 (74,7-123,1) мкМ/л ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями до лечения (рис. 13, 14, 15).

Исследование показало, что применение стандартного лечения не оказывало воздействия на функциональное состояние эндотелия.

Использование дополнительной фармакотерапии у пациентов группы №2 выявляло статистически значимые позитивные изменения показателей функционального состояния эндотелия и нитрозирующего стресса.

Таким образом, использование в комплексном лечении ПТС препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) (в

виде препарата «Детравен») и пентоксифиллин является эффективным и значимым для ликвидации дисфункции эндотелия, поскольку приводит к снижению количества ЦЭК, содержания NO_2/NO_3 , уровня ИЛ-6 и повышению концентрации эндотелина-1, уровня ИЛ-4.

При оценке клинической эффективности применения комплексов препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин путем использования шкалы ВАШ наблюдалось достоверное снижение клинических проявлений ПТС. Динамика изменений выраженности болевого синдрома, ощущения отечности, тяжести и дискомфорта после применения указанных препаратов отличались в исследуемых группах ($p < 0,05$) (табл. 2).

При поступлении наиболее часто встречаемыми симптомами у пациентов с ПТС были ощущение отечности ($5,3 \pm 0,4$ балла) и боль ($4,8 \pm 1,4$ балла). Данные жалобы выявлялись у подавляющего большинства пациентов. При проведении лечения в группе №1 отмечалось уменьшение ощущения отечности на 41,5%, а в группе №2 – на 58,5% ($p < 0,05$). Отмечалось также снижение интенсивности боли в группе №1 на 37,5%, а в группе №2 – на 61,5% ($p < 0,05$).

При проведении сравнения в группах показателей ощущения тяжести и дискомфорта по-

казало снижение их в группе №1 на 47,1%, а в группе №2 на 56,1% соответственно ($p < 0,05$).

Объективным показателем эффективности лечения являлось изменение объема нижней конечности, которое достоверно ($p < 0,01$) было ниже в группе пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин. Достоверная разница уменьшения окружности нижней конечности на уровне лодыжек в группе №2 наблюдалась на 30-е сутки после начала лечения (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют, что при применении препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин в схеме лечения пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей отмечается уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания.

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что при ПТС в ответ на нарушение венозного оттока развиваются нарушения функционального состояния эндотелия кровеносных сосудов,

Таблица 2 – Изменение клинических проявлений до и после лечения в исследуемых группах (по шкале ВАШ в баллах) М (P25; P75)

Клинические симптомы	Группа №1 (n=15)			Группа №2 (n=20)		
	До лечения	После лечения (на 10-е сутки)	После лечения (на 30-е сутки)	До лечения	После лечения (на 10-е сутки)	После лечения (на 30-е сутки)
Боль (баллы)	4,8; 3,8-5,1	3,9; 3,3-4,3	3,8; 3,1-4,2	4,9; 3,4-5,2	2,9; 2,4-3,3 ^{1,2,3}	2,7; 2,1-3 ^{1,2,3}
Ощущение отечности (баллы)	5,3; 3,9-5,5	4,1; 3,6-4,6	4; 3,4-4,5	5; 3,9-5,8	2,8; 2,6-3,6 ^{1,2,3}	2,5; 2,2-3,2 ^{1,2,3}
Тяжесть (баллы)	4,1; 3,7-4,9	3,6; 3,1-4,3	3,5; 3-4,3	4; 3,7-4,4	2,1; 2-2,3 ^{1,2,3}	2; 1,9-2,2 ^{1,2,3}
Дискомфорт (баллы)	3,5; 3-3,9	3,1; 3-3,5	3; 2,7-3,4	3,7; 3,5-4,1	1,9; 1,8-2,2 ^{1,2,3}	1,8; 1,7-2,1 ^{1,2,3}

Примечания: ¹ – отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами №2 после лечения (на 10-е и 30-е сутки) и группой №1 до лечения; ² – отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами №2 после лечения (на 10-е и 30-е сутки) и группой №1 после лечения (на 10-е и 30-е сутки); ³ – отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами №2 после лечения (на 10-е и 30-е сутки) и группой №2 до лечения.

Таблица 3 – Изменение объема нижней конечности до и после лечения в исследуемых группах М (P25; P75)

Показатель	Группа №1 (n=15)	Группа №2 (n=20)
До лечения	29,1; 27–31	28,1; 26,7–31,9
Через 10 суток после лечения	28,8; 26,6–30,5	27,5; 26–29,9
Через 30 суток после лечения	28,8; 26,4–30	24,5; 24,5–27,1 ¹

Примечание: надстрочными индексами отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между соответствующими группами.

что подтверждалось в данном исследовании изменением маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1, ЦЭК и нитратов/нитритов. Патологические механизмы, изложенные в работах [16, 17], помогают понять процессы, происходящие при хронической венозной недостаточности: повышенное венозное давление способствует повреждению эндотелия сосудов, адгезии лейкоцитов, повреждению клапанного аппарата, нарушению микроциркуляции. Нарушение функционального состояния эндотелия при нарушении венозного оттока приводит к продукции медиаторов воспаления, изменению проницаемости стенок сосудов для плазмы, крупных молекул, эритроцитов и фибриногена, что ухудшает обмен между циркулирующей кровью и тканями. Прогрессирование хронической венозной недостаточности приводит к воспалительным изменениям в капиллярах и в окружающих тканях, что в конечном итоге приводит к трофическим нарушениям [18, 19].

Анализ полученных результатов показал, что стандартно применяемая схема лечения пациентов с ПТС не оказывала влияния на показатели нитрозилирующего стресса и приводила к незначительным изменениям дисфункции эндотелия: не происходило снижения содержания нитратов/нитритов, эндотелина-1, отмечалось уменьшение содержания количества ЦЭК на 17,1% ($p < 0,05$). Кроме того, не изменялись показатели интерлейкинового обмена: ИЛ-6 и ИЛ-4.

Сочетанное использование препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин позволяло улучшить функциональное состояние эндотелия, что подтверждалось уменьшением количества ЦЭК в группе №2 на 37,8% по сравнению с показателями до лечения и повышение концентрации эндотелина-1 в группе №2 на 10-е сутки на 19,9%, на 30-е

сутки на 39,8% ($p < 0,05$). Также в группе №2 отмечалось снижение содержания NO₂/NO₃ на 10-е сутки на 28,3%, на 30-е сутки на 26,6% соответственно и изменение показателей интерлейкинового обмена – снижение уровня ИЛ-6 в группе №2 на 10-е сутки на 26,8%, на 30-е сутки на 39,9% соответственно и повышение ИЛ-4 в группе №2 на 30-е сутки на 39,1% по сравнению с показателями в группе пациентов до лечения ($p < 0,05$).

Эффект флавоноидов связан с мембраностабилизирующим действием (сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления, нормализация содержания АТФ в венозных эндотелиальных клетках в условиях гипоксии), что, по видимому, приводит к восстановлению функционального состояния эндотелия.

Эффект флавоноидов и пентоксифиллина обусловлен ингибирующим влиянием на выраженность нитрозилирующего стресса (снижение синтеза молекул NO) [13, 20]. Кроме того, селенопротеин плазмы крови, который включает более 50% селена, защищает эндотелий от пероксинитрита.

Оценка клинической эффективности действия препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)), пентоксифиллин показала более выраженное снижение субъективных симптомов в группе пациентов, получавших данное лечение. Изучение объективного показателя клинической эффективности лечения – объема нижней конечности позволило выявить достоверную разницу уменьшения окружности и снижение её объема в группе пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин. Клиническая эффективность может быть связана с тем, что препараты обладают многокомпонентным действием, объ-

единяющим в себе эндотелиопротективный, антиоксидантный, противовоспалительный, противоотечный и вентонизирующий эффекты. Угнетение первой фазы экссудативного воспаления происходит за счёт уменьшения выброса лизосомальных ферментов и снижения проницаемости плазмолимфатического барьера. С этим связана высокая эффективность в борьбе с отеком [21, 22]. Кроме того, были выявлены плейотропные протективные эффекты флавоноидов на систему интерлейкинового обмена, выражающиеся во влиянии на увеличение уровня интерлейкинов ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с ПТС, являющегося противовоспалительным фактором, и уменьшении уровня интерлейкинов ИЛ-6, являющегося провоспалительным фактором [7, 23].

Таким образом, указанный комплекс препаратов позволяет корректировать неблагоприятные последствия эндотелиальной дисфункции, что проявляется уменьшением отечности тканей, восстановлением функционального состояния эндотелия, существенно сниженной до назначения препаратов.

Заключение

1. Назначение пациентам с посттромботическим синдромом нижних конечностей препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин является патогенетически обоснованным, так как способствует снижению в периферической крови количества циркулирующих эндотелиоцитов, возрастанию эндотелина-1, показателей нитрозирующего стресса – (содержание нитратов/нитритов), купированию дисфункции интерлейкинового обмена (уровень интерлейкина-6 и интерлейкина-4).

2. Применение в комплексном лечении препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия, приводит к более выраженному снижению субъективных клинических симптомов и объективных показателей у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

Литература

1. Хрыщанович, В. Я. Посттромботическая болезнь: диагностика, лечение, профилактика / В. Я. Хрыщанович //

Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 120–128.
 2. Введение в ангиологию и сосудистую хирургию [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов вузов, интернов и ординаторов / Е. Л. Бурлева [и др.]. – Екатеринбург : Баско, 2015. – 1 эл. опт. диск.
 3. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome / S. R. Kahn [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2016 Jan. – Vol. 41, N 1. – P. 144–153.
 4. Эффективность применения послышной дерматолитпектомии (shave therapy) в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей / С. Е. Кагоркин [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 255–264.
 5. Rabinovich, A. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the post thrombotic syndrome. A systematic review / A. Rabinovich, J. M. Cohen, S. R. Kahn // Thromb. Haemost. – 2014 Jun. – Vol. 111, N 6. – P. 1031–1040.
 6. Endothelial dysfunction in patients with chronic venous disease: an evaluation based on the flow-mediated dilatation test / W. Komaróv [et al.] // Int. Angiol. – 2015 Feb. – Vol. 34, N 1. – P. 36–42.
 7. Шамараева, И. В. Варикозная болезнь вен нижних конечностей у лиц пожилого возраста: особенности течения и возможности медикаментозной коррекции / И. В. Шамараева, И. П. Пономарева, К. И. Процаев // Фундам. исслед. – 2014. – № 7-4. – С. 807–811.
 8. The calendar of cytokines: Seasonal variation of circulating cytokines in chronic venous insufficiency / P. Spath [et al.] // JRSM Cardiovasc. Dis. – 2017 Sep. – Vol. 6.
 9. Raffetto, J. D. Pathophysiology of chronic venous disease / J. D. Raffetto, F. Mannello // Int. Angiol. – 2014 Jun. – Vol. 33, N 3. – P. 212–221.
 10. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности / Ю. С. Небылицин [и др.] // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 141–153.
 11. Дубинина, Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.
 12. Киселева, Н. И. Сравнительная характеристика гипотензивных и антиоксидантных препаратов в комплексной терапии гестоза / Н. И. Киселева // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 77–84.
 13. Использование пентоксифиллина для лечения пациентов с бактериальными кишечными инфекциями, осложненными развитием сосудистой недостаточности / Д. В. Пискун [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – № 1. – С. 61–65.
 14. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, N 2. – P. 140–144.
 15. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения NO3 и NO2 с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей, А. П. Солодков, С. С. Осочук // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : сб. тр. респ. науч.-практ. конф. – Витебск, 2000. – С. 112–115.
 16. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency / E. Pocock [et al.] // Vasc. Cell. – 2014. – Vol. 6. – P. 24.
 17. Schmid-Shenbein, G. W. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency / G.

- W. Schmid-Shenbein, S. Takase, J. J. Bergan // *Angiology*. –2001 Aug. – Vol. 52, suppl. 1. – P. S27–S34.
18. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers / M. S. Agren [et al.] // *Acta Derm. Venereol. Suppl.* (Stockh). – 2000. – Vol. 210. – P. 3–17.
 19. Bergan, J Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency / J. Bergan // *Ann. Vasc. Surg.* – 2007 May. – Vol. 21, N 3. – P. 260–266.
 20. Flavonoid combinations cause synergistic inhibition of proinflammatory mediator secretion from lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells / O. A. Harasstani [et al.] //

- Inflamm. Res.* –2010 Sep. – Vol. 59, N 9. – P. 711–721.
21. Bergan, J. J. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg / J. J. Bergan // *Angiology*. – 2005 Sep–Oct. – Vol. 56, suppl. 1. – S21–S24.
 22. Antignani, P. L. Medical Treatment of Chronic Venous Disease / P. L. Antignani // *SM J. Pharmac. Ther.* – 2017. – Vol. 3, N 1. – P. 1015.
 23. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells / H. H. Park [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2008 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 1303–1311.

Поступила 02.11.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Khryshchanovich VYa. Posttrombotichesky illness: diagnostics, treatment, prevention. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(3):120-8. (In Russ.)
2. Burleva EL, Fokin AA, Ermolaev VL, Ivanov EV. Introduction to an angiologia and vascular surgery [Elektronnyi resurs]: ucheb posobie dlia studentov vuzov, internov i ordinatorov. Ekaterinburg, RF: Basko; 2015. 1 el opt disk. (In Russ.)
3. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):144-53. doi: 10.1007/s11239-015-1312-5
4. Katorkin SE, Kravtsov PF, Zhukov AA, Kushnarchuk MYu, Repin AA. Efficiency of use of a layer-by-layer dermatolipektomiya (Shave-Therapy) in complex treatment of patients with venous trophic ulcers of the lower extremities. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(3):255-64. (In Russ.)
5. Rabinovich A, Cohen JM, Kahn SR. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the post thrombotic syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2014 Jun;111(6):1031-40. doi: 10.1160/TH13-11-0931
6. Komarów W, Hawro P, Lekston A, Urbanek T, Zagrodzki P. Endothelial dysfunction in patients with chronic venous disease: an evaluation based on the flow-mediated dilatation test. *Int Angiol*. 2015 Feb;34(1):36-42.
7. Shamaraeva IV, Ponomareva IP, Proshchaev KI. Varicose veins of the lower extremities in the elderly: peculiarities and possibilities of medical correction. *Fundam Issled*. 2014;(7-4):807-11. (In Russ.)
8. Spath P, Tisato V, Giancesini S, Tessari M, Menegatti E, Manfredini R, et al. The calendar of cytokines: Seasonal variation of circulating cytokines in chronic venous insufficiency. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017 Sep;6:2048004017729279. doi: 10.1177/2048004017729279
9. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):212-21.
10. Nebylitsin YuS, Sushkov SA, Solodkov AP, Doroshenko AS. Endothelial dysfunction in acute and chronic venous insufficiency. *Novosti Khirurgii*. 2008;16(4):141-53. (In Russ.)
11. Dubinina EE. The role of reactive oxygen species as signaling molecules in tissue metabolism under oxidative stress condition. *Vopr Med Khimii*. 2001;47(6):561-81. (In Russ.)
12. Kiseleva NI. Comparative characteristics of hypotensive and antioxidant drugs in the treatment of preeclampsia. *Vestn VGMU*. 2007;6(2):77-84. (In Russ.)
13. Piskun DV, Semenov VM, Solodkov AP, Kutuzova AV. The use of pentoxifylline for the treatment of patients with bacterial intestinal infections complicated by the development of vascular disease. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2007;(1):61-5. (In Russ.)
14. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140-4.
15. Veremey IS, Solodkov AP, Osochuk SS. A modified method for the determination of NO3 and NO2 with zinc dust in the presence of ammonia complex of copper sulfate. V: *Disfunktsiia endotelii: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniia: sb tr resp nauch-prakt konf. Vitebsk, RB; 2000*. P. 112-5. (In Russ.)
16. Pocock ES, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schönbein GW. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency. *Vasc Cell*. –2014;(6):24. doi.org/10.1186/s13221-014-0024-5
17. Schmid-Shenbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001 Aug;52 Suppl 1:S27-34.
18. Agren MS, Eaglestein WH, Feguson MW, Harding KG, Moore K, Saarialho-Kere UK, et al. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 2000;210:3-17.
19. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2007 May;21(3):260-6. doi: 10.1016/j.avsg.2007.03.011
20. Harasstani OA, Moin S, Tham CL, Liew CY, Ismail N, Rajajendram R, et al. Flavonoid combinations cause synergistic inhibition of proinflammatory mediator secretion from lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells. *Inflamm Res*. 2010 Sep;59(9):711-21. doi: 10.1007/s00011-010-0182-8
21. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2005 Sep–Oct;56 Suppl 1:S21-4. doi: 10.1177/00033197050560i104
22. Antignani PL. Medical Treatment of Chronic Venous Disease. *SM J Pharmac Ther*. 2017;3(1):1015.
23. Park HH, Lee S, Son HY, Park SB, Kim MS, Choi EJ, et al. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Arch Pharm Res*. 2008 Oct;31(10):1303-11. doi: 10.1007/s12272-001-2110-5

Submitted 02.11.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Сушков С.А. – к.м.н., доцент, проректор по научно-исследовательской работе, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Небылицин Ю.С. – к.м.н., доцент, заведующий отделением пластической хирургии и косметологии, Клиника УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Пасевич Д.М. – ассистент кафедры общей хирургии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Демидов С.И. – ассистент кафедры общей хирургии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Sushkov S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, pro-rector for scientific research work, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Nebylitsin Y.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Department of Plastic Surgery & Cosmetology, Vitebsk State Medical University Clinic;

Pasevich D.M. – lecturer of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Demidov S.I. – lecturer of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210039, г. Витебск, пр. Победы, 20, Клиника УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», отделение пластической хирургии и косметологии. E-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Небылицин Юрий Станиславович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210039, 210039, Vitebsk, 20 Pobedy ave., Vitebsk State Medical University Clinic, the Department of Plastic Surgery & Cosmetology. E-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Yuriy S. Nebylitsin.