

Ю.С. НЕБЫЛИЦИН<sup>1</sup>, С.А. СУШКОВ<sup>1</sup>, А.П. СОЛОДКОВ<sup>2</sup>

## КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И НИТРОЗИЛИРУЮЩЕГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

УО «Витебский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»<sup>2</sup>,  
Республика Беларусь

Проведена оценка эффективности использования в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия.

В зависимости от проводимого лечения, больные были разделены на три группы. В первой группе применялась стандартная схема лечения: антикоагулянты прямого и непрямого действия; антиагреганты. Во второй группе пациентам в комплексную схему лечения были включены препараты ангиопротектор – пентоксифиллин (трентал), флебопротектор и флеботоник – L-лизина эсцинат и антиоксидантный комплекс. В третьей группе в комплексную схему лечения были включены препараты ангиопротектор – пентоксифиллин (трентал), флебопротектор и флеботоник – L-лизина эсцинат и комбинированный антиоксидантный цитопротектор – ликоред.

Установлено, что применение в комплексном лечении препаратов: пентоксифиллин (трентал), флебопротектор и флеботоник – L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс и ликоред с целью коррекции функционального состояния эндотелия и процессов свободнорадикального окисления является патогенетически обоснованным. Отмечалось снижение повышенных показателей перекисного окисления липидов (содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида); нормализация уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (восстановление содержания нитратов/нитритов, снижение количества циркулирующих эндотелиоцитов). Также отмечен регресс клинических проявлений заболевания.

Проведенное исследование подтвердило эффективность применения препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия, в комплексном лечении пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

*Ключевые слова: венозный тромбоз, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, нитрозилирующий стресс*

The efficacy estimation of the preparations' use restoring functional state of the endothelium in the complex treatment of the lower limbs deep veins acute thrombosis is carried out.

Depending on the performed treatment the patients were divided into three groups. In the 1<sup>st</sup> group a standard treatment scheme was applied: anticoagulants of direct and indirect action, antiagregants. In the 2<sup>nd</sup> group in the complex scheme of patients' treatment the angioprotector preparations were included - pentoxifylline (trental), phleboprotector and phlebotonic – L-lysine escinate and antioxidant complex. In the 3<sup>rd</sup> group in the complex scheme of treatment the angioprotector preparations were included – pentoxifylline (trental), phleboprotector and phlebotonic – L-lysine escinate and combined antioxidant cytoprotector – lycored.

It has been found out that use in the complex treatment of such preparations as pentoxifylline (trental), phleboprotector and phlebotonic – L-lysine escinate, antioxidant complex and lycored in order to correct the functional state of endothelium as well as the processes of free-radical oxidation is pathogenetically grounded. The decrease of the increased indexes of lipid oxidation (the content of dienal conjugates, malonyl dialdehyde) is marked as well as normalization of the markers levels of the endothelial dysfunction (restoring of the nitrates/nitrites content, decrease of the circulating endotheliocytes number). Regress of the clinical manifestation of the disease has also been marked.

The conducted research has proved the efficacy of the preparations' use restoring functional state of the endothelium in the complex treatment of patients with the lower limbs deep veins acute thrombosis

*Keywords: venous thrombosis, dysfunction of endothelium, oxidative stress, nitrosative stress*

Лечение больных с острым тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей продолжает оставаться одной из актуальных проблем хирургии [1, 2, 3]. Перенесённый ТГВ приводит к стойкой инвалидизации больных, а связанные с ним тромбоэмболические осложнения могут приводить к летальным исходам. Это подчёркивает важность проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики заболевания в современной медицине.

Одной из причин развития и прогрессирования тромбоза глубоких вен нижних конечностей является изменение функционального состояния эндотелия. Существенную роль в этом процессе играют повышение уровня монооксида азота (NO) и усиление свободнорадикальных процессов, приводящих к возникновению окислительного и нитрозилирующего стресса [4, 5]. Перед клиницистами стоит задача не только своевременно выявить изменения функционального состояния венозного эндотелия и диагностировать развитие окислительного и нитрозилирующего стресса при данной патологии, но и провести коррекцию имеющихся нарушений. С учётом важной роли свободнорадикальных процессов в развитии дисфункции эндотелия существует необходимость применять препараты, обладающие антиоксидантным действием и способные улучшать функциональное состояние эндотелия за счёт влияния на продукты окислительного стресса. Анализ литературных данных показал, что некоторые авторы с целью коррекции окислительного и нитрозилирующего стресса в комплексном лечении различных патологических состояний используют комбинированный антиоксидантный цитопротектор – ликоред и ангиопротектор

– пентоксифиллин [6, 7, 8, 9]. При этом использование эффективных фармакологических схем для коррекции указанных нарушений при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей остаётся не изученным.

Исходя из того, что отсутствуют рекомендации по коррекции окислительного и нитрозилирующего стресса при венозном тромбозе, **целью** настоящей работы являлась оценка эффективности использования в комплексном лечении ТГВ препаратов, корригирующих функциональное состояние эндотелия.

### Материал и методы

В исследование включены 95 пациентов (мужчин – 58, женщин – 37) с ТГВ нижних конечностей, которые находились на лечении в УЗ «Вторая Витебская областная клиническая больница» в период 2007–2009 гг. Средний возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет и составлял  $53,6 \pm 14,2$  года ( $M \pm \sigma$ ). В зависимости от проводимого лечения, больные были разделены на три группы. Рандомизация проводилась методом «конвертов».

Контрольную группу (группа №1) составили 35 пациентов, которым применялась стандартная схема лечения: антикоагулянты прямого и непрямого действия; антиагреганты, компрессионная терапия с использованием эластических бинтов и компрессионного трикотажа (Relaxsan).

В группу №2 вошли 32 пациента; в комплексную схему лечения были включены препараты: ангиопротектор (ингибитор системы синтеза монооксида азота) – пентоксифиллин (трентал), флебопротектор и флеботоник (капилляростабилизирующее

средство) из группы сапонинов – раствор L-лизина эсцинат и антиоксидантный препарат – антиоксидантный комплекс. Антиоксидантный комплекс представляет собой комплекс витаминов: витамин С (кислота аскорбиновая – 0,5 г в табл.); витамин Е (альфа-токоферола ацетат – 100 мг в капс.); витамин А (ретинола ацетат – 33 000 МЕ в капс.). 1 доза антиоксидантного комплекса составляет: кислоты аскорбиновой 4 таблетки (2 г), ретинола ацетата – 3 капсулы (99 000 МЕ), альфа-токоферола ацетата – 3 капсулы (300 мг).

В группу №3 вошли 28 пациентов; в комплексную схему лечения были включены препараты: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат и комбинированный антиоксидантный цитопротектор – ликоред 2 мг (ликопин 2000 мкг, ретинол (витамин А) – 2500 МЕ,  $\alpha$ -токоферол (витамин Е) – 10 МЕ, аскорбиновая кислота (витамин С) – 50 мг, цинка сульфат моногидрат – 27,45 мг, селена диоксид моногидрат – 70 мкг).

Применялись препараты по следующей схеме: пентоксифиллин 0,08% – 250 мл раствора (трентал) в течение 5–7 дней внутривенно капельно; L-лизина эсцинат по 5 мл препарата внутривенно в разведении 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 5 дней. Приём антиоксидантного комплекса осуществлялся по 2 дозы в течение 7 дней внутрь; ликореда 2 мг по 1 таблетке внутрь 3 раза в день, так же в течение 7 дней.

Пациенты обследовались до лечения и после его завершения (7 сутки).

В венозной крови определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). С этой целью использовали метод J. Hladovec et al. (1978) [10]. Он основан на изоляции клеток эндотелия из крови вместе с тромбоцитами, с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата. Количество клеток подсчитывали в 100 мкл бедной тром-

боцитами плазме в камере Горяева при помощи светового микроскопа ( $\times 200$ ).

Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота (нитраты/нитриты –  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ ) в плазме крови определяли по методу Грисса. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой [11]. Диеновые конъюгаты (ДК) в плазме крови определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [12] после экстракции гептаноизопропиловой смесью 1:3. Далее надосадочную жидкость измеряли спектрофотометрически при длине волны 232 нм дейтериевой лампой. Малоновый диальдегид (МДА) определяли по методу И.Д. Стального, Т.Г. Гаришвили [13] в модификации Л.И. Андреевой и соавт. [14] при помощи 0,6% тиобарбитуровой кислоты.

Оценка клинической эффективности лечения проводилась по выраженности субъективных симптомов: болевой синдром, ощущение отёчности, тяжести, дискомфорта. С этой целью использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) в баллах: 0 – отсутствие жалоб, 2 – умеренная степень выраженности симптома, 4 – значительная степень выраженности симптома (не влияющая на обычную активность и сон), 6 – выраженное проявление симптома (влияющее на активность и сон).

Эффективность лечения оценивалась также врачом и пациентом. С этой целью больной заполнял анкету перед включением в исследование и по его окончании. При оценке врачами эффекта лечения проводилось их интервьюирование.

Динамику отёчного синдрома оценивали путём измерения окружности нижней конечности с помощью градуированной ленты на различных уровнях голени и бедра. Вычисление объёма конечности проводили по формуле Kalas (объём конечности

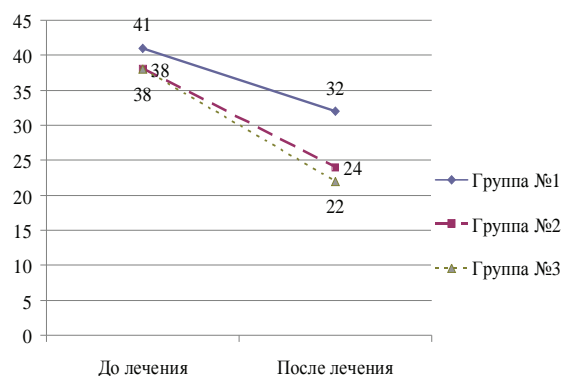
равен сумме квадратов длин окружностей, измеренных на разных уровнях нижней конечности). Также для измерения объёма конечности применяли иммерсионную волюметрию. Для этого использовали прибор для измерения уровня подъёма воды в специальном контейнере, куда помещалась конечность (до нижней трети бедра) пациента [1]. Измерения проводили утром в одно и то же время. Определяли разность объёма вытесненной жидкости перед проведением лечения и по его окончании.

Диагноз тромбоза глубоких вен у пациентов подтверждался при проведении дуплексного ультразвукового ангиосканирования, которое осуществлялось с помощью ультразвукового сканера «Logiq-500 Pro» (General Electric, США) с конвексным датчиком 5 МГц и линейным датчиком 11 МГц.

Результаты клинических и лабораторных исследований выражали в размерности Международной системы единиц (СИ) и вносили в базу данных. Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Statistica for Windows – 6» для биологических исследований. Проводился анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения – критерий Шапиро-Уилка W. Данные представлены в виде M (среднее значение), m – стандартная ошибка. Достоверность различия между исследуемыми группами определялась путём расчёта t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых групп. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У пациентов группы №1 до лечения количество ЦЭК составляло  $40,91 \pm 2,31$  клеток/100 мкл, в группе №2 –  $38,4 \pm 1,81$  клеток/100 мкл, в группе №3 –  $37,82 \pm 1,54$



**Рис. 1. Количество циркулирующих эндотелиоцитов до и после лечения у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей**

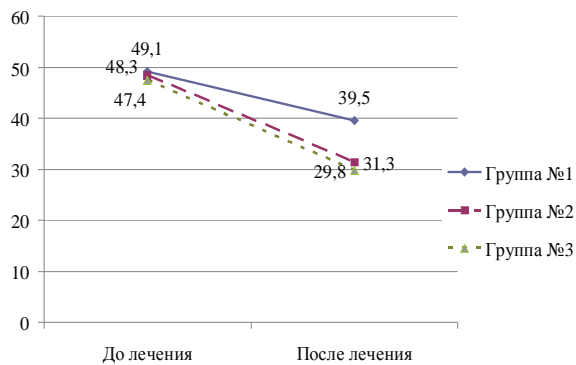
клеток/100 мкл ( $M \pm m$ ).

В первой группе пациентов, после проведения стандартного курса лечения, количество ЦЭК снизилось на 21,7% и составило  $32 \pm 2,7$  кл/100мкл ( $M \pm m$ ) ( $p < 0,05$ ). В группах пациентов №2 и №3, которым в комплексном лечении назначались препараты, восстанавливающие функциональное состояние эндотелия, отмечалось снижение ЦЭК на 38,5% и 41,6% по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ), и они были соответственно  $23,6 \pm 2,3$  кл/100мкл и  $22,1 \pm 1,8$  кл/100мкл ( $M \pm m$ ) (рис. 1).

У пациентов группы №1 до лечения содержание  $NO_2/NO_3$  составляло  $49,12 \pm 5,74$  мкМ/л, в группе №2 –  $48,33 \pm 6,14$  мкМ/л, в группе №3 –  $47,42 \pm 5,81$  мкМ/л ( $M \pm m$ ).

В первой группе пациентов, получавших стандартное лечение, содержание  $NO_2/NO_3$  на 7 сутки статистически не отличалось от показателей определенных до лечения ( $p > 0,05$ ), оно равнялось  $39,5 \pm 3,5$  мкМ/л ( $M \pm m$ ). В группах пациентов №2 и №3 отмечалось достоверное снижение содержания  $NO_2/NO_3$  на 35,2% и 37,2% по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ). Они соответственно группам были следующими –  $31,3 \pm 2,4$  мкМ/л и  $29,8 \pm 2,9$  мкМ/л ( $M \pm m$ ) (рис. 2).

Содержание МДА в крови у пациентов группы №1 до лечения составляло



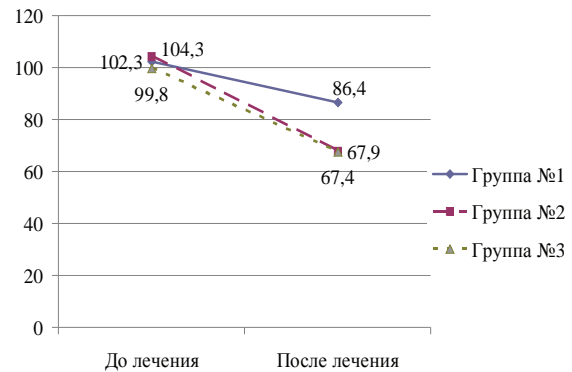
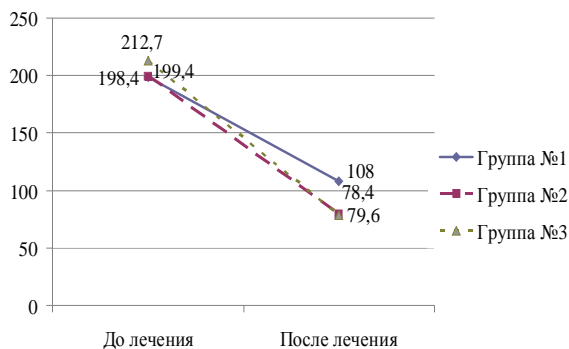
**Рис. 2.** Содержание нитратов/нитритов до и после лечения у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

104,31±19,71 нМ/г белка плазмы, в группе №2 – 102,32±17,33 нМ/г белка плазмы, в группе №3 – 99,84±15,87 нМ/г белка плазмы (M±m).

После проведения стандартного лечения у пациентов группы №1, содержание МДА незначительно снизилось. Оно было 86,4±6,2 нМ/г белка плазмы (M±m), но различие с показателями определенными до лечения оказалось недостоверным (p>0,05). Содержание МДА в крови пациентов групп №2 и №3 после лечения снизилось на 33,6% и 32,5% по сравнению с показателями до лечения (p<0,05) и составляло 67,9±6,1 нМ/г белка плазмы и 67,4±7,2 нМ/г белка плазмы (M±m) соответственно (рис. 3).

У пациентов группы №1 до лечения

**Рис. 4.** Содержание диеновых конъюгатов до и после лечения у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей



**Рис. 3.** Содержание малонового диальдегида до и после лечения у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

содержание ДК в крови составляло 198,41±44,12 нМ/г липидов (M±m), в группе №2 – 199,42±28,41 нМ/г липидов, в группе №3 – 212,74±35,71 нМ/г липидов.

В группе пациентов №1, получавших стандартное лечение, содержание ДК достоверно снизилось на 45,6%, по сравнению с показателями до лечения (p<0,05), и составляло 108,04±9,6 нМ/г липидов (M±m). Содержание ДК в группах пациентов №2 и №3 достоверно уменьшилось на 60,1% и 63,2% по сравнению с показателями до лечения (p<0,05) и составляло 79,6±7,2 нМ/г липидов и 78,4±6,1 нМ/г липидов (M±m) соответственно (рис. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение стандартного лечения не оказывало воздействия на показатели нитрозилирующего стресса и мало влияло на выраженность окислительного стресса, а также на состояние эндотелия кровеносных сосудов. При применении препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия у пациентов второй и третьей групп, наблюдались статистически значимые позитивные изменения показателей окислительного и нитрозилирующего стресса. Отмечалось снижение содержания продуктов деградации монооксида азота NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> на 35,2% и 37,2%, уменьшение содержания МДА на 33,6% и



32,5%, ДК на 60,1% и 63,2% соответственно. Об улучшении состояния эндотелия при применении данной схемы лечения свидетельствовало снижение количества ЦЭК на 38,5% и 41,6% соответственно.

Таким образом, включение в схему лечения пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей препаратов: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред – является значимым для нормализации функционального состояния венозного эндотелия, поскольку приводит к снижению количества ЦЭК, содержания  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ , уменьшению содержания МДА и ДК.

При оценке клинической эффективности применения комплексов препаратов: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред – путём балльной оценки симптомов наблюдалось достоверное снижение интенсивности проявлений ТГВ. Динамика изменений выраженности болевого синдрома, ощущения отёчности, тяжести и дискомфорта после применения указанных препаратов отличались в оцениваемых группах наблюдения ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Преобладающими субъективными симптомами у пациентов с ТГВ при поступлении по частоте встречаемости были ощущение отёчности ( $5,3 \pm 0,4$  балла), боли ( $4,8 \pm 1,4$  балла). Данные жалобы выявлялись практически у всех больных. После проведения курса консервативного лечения

у большинства пациентов отмечалась положительная динамика. При сравнении средних показателей в исследуемых группах по шкале ВАШ в группе №1 выявлено снижение ощущения отёчности на 41,5%, а в группах №2 и №3 – на 60,4% и 58,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома в группе №1 на 37,5%, а в группах №2 и №3 – на 62,5% и 61,5% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Сравнение в исследуемых группах показателей интенсивности ощущения тяжести и дискомфорта показало снижение их в группе №1 на 47,1%, а в группах №2 и №3 на 58,5% и 56,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Объективным показателем эффективности лечения являлось изменение объёма нижней конечности, которое достоверно ( $p < 0,01$ ) было ниже в группах пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред. Достоверная разница уменьшения окружности нижней конечности и уменьшение объёма вытесненной жидкости отмечались в трёх группах наблюдения к 7-м суткам после начала лечения. В группе №1 выявлен снижение объёма нижней конечности на 3,1%, а во второй и третьей группах на 7,3% и 6,8% соответственно ( $p < 0,01$ ) (таблица 2).

Представленные данные свидетель-

Таблица 1

**Клинические проявления до и после лечения в исследуемых группах (по шкале ВАШ в баллах,  $M \pm m$ )**

Клинические симптомы	Группа пациентов до лечения (n=95)	Группа №1 (n=35)	Группа №2 (n=32)	Группа №3 (n=28)
Боль	$4,8 \pm 1,4$	$3,0 \pm 1,3$	$1,8 \pm 0,7^{1,2}$	$1,9 \pm 0,3^{1,2}$
Ощущение отечности	$5,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,3^{1,2}$	$2,2 \pm 0,2^{1,2}$
Тяжесть	$4,1 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2^1$	$1,8 \pm 0,3^1$
Дискомфорт	$3,4 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,1^{1,2}$	$1,8 \pm 0,1^{1,2}$

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

Таблица 2

**Изменения объёма нижней конечности до и после лечения  
в исследуемых группах (M±m)**

Показатель	Группа №1 (n=35)	Группа №2 (n=32)	Группа №3 (n=28)
Разность объёма вытесненной жидкости перед проведением лечения и по его окончании (мл)	114,7±41,8	264±31,2 <sup>1</sup>	244,1±41,3 <sup>1</sup>

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

ствуют, что при применении препаратов пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред в схеме лечения пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей отмечается уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания.

При оценке эффективности применения препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия в группе №2, 30 (93,8%) пациентов оценили результат лечения как хороший. Один (3,1%) пациент расценил результат как неудовлетворительный и ещё один (3,1%) больной не отметил никакого эффекта от приёма препаратов. При оценке лечащими врачами в группе №2 эффект лечения был расценен как хороший у 86,6% пациентов, у 6,7% как удовлетворительный и у 6,7% как неудовлетворительный. В группе №3 все 28 пациентов оценили результат лечения как хороший. При оценке лечащими врачами в группе №3 эффект лечения был расценен как хороший у 100% пациентов. Побочных явлений в исследуемых группах не было.

### Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что традиционно применяемый для лечения пациентов с ТГВ комплекс препаратов не влиял на показатели нитрозилирующего стресса и оказывал незначительное влияние на показатели окислительного стресса: не происходило снижения содержания нитратов/нитритов, малонового ди-

альдегида, отмечалось уменьшение содержания диеновых конъюгатов на 45,6% и количества циркулирующих эндотелиальных клеток на 21,7% ( $p < 0,05$ ).

Сочетанное использование препаратов: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред позволяло улучшить функциональное состояние эндотелия, что подтверждалось в исследовании значительным снижением количества ЦЭК в группах №2 и №3 на 38,5% и 41,6% соответственно по сравнению с показателями в группах пациентов до лечения ( $p < 0,05$ ). Также в группах №2 и №3 наблюдалось снижение показателей нитрозилирующего стресса (содержания  $NO_2/NO_3$  на 35,2% и 37,2% соответственно) и показателей окислительного стресса (содержания МДА на 33,6% и 32,5% соответственно, а также более выраженное снижение ДК на 60,1% и 63,2% соответственно) по сравнению с показателями в группах пациентов до лечения ( $p < 0,05$ ).

У антиоксидантных препаратов (антиоксидантный комплекс/ликоред) отмечено положительное влияние на показатели окислительного стресса (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов). Действие данных препаратов заключается в непосредственном взаимодействии со свободными радикалами и с их нейтрализацией. Эффект пентоксифиллина обусловлен ингибирующим влиянием на выраженность нитрозилирующего стресса (снижение синтеза молекул NO). В литературе имеются единичные сведения об

использовании данного препарата при гиперпродукции нитратов/нитритов [7]. Избыток пероксинитрита инактивируется ферментом глутатионпероксидазой, в состав которого входит селен (ликоред). Кроме того, селенопротеин плазмы крови, который включает более 50% селена, защищает эндотелий от пероксинитрита. Эффект L-лизина эсцината 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.

Оценка клинической эффективности действия препаратов: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред показала более выраженное снижение субъективных симптомов (боль, ощущение отёчности, тяжести, дискомфорта) в группах больных, получавших данное лечение. Изучение объективного показателя клинической эффективности лечения – объёма нижней конечности позволило выявить достоверную разницу уменьшения окружности и снижение её объёма в группах пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред. Клиническая эффективность может быть связана с тем, что препараты обладают многокомпонентным действием, объединяющим в себе эндотелиопротективный, антиоксидантный, противовоспалительный, противоотёчный 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 отёком в острую стадию венозно-

го тромбоза. Вентонизирующее действие связано с коррекцией эндотелий зависимого механизма регуляции сосудистого тонуса, усилением синтеза  $PgF_{2\alpha}$  а также достигается за счёт прямого действия метаболитов эсцина на гладкомышечные клетки венозной стенки.

Восстановление венозного тонуса вызывает ускорение линейной и объёмной скорости кровотока и, как следствие, приводит к улучшению дренажной функции и к снижению отёка. Это позволяет рано активизировать пациентов, что способствует более быстрому восстановлению больных с венозным тромбозом.

Таким образом, проведённая оценка результатов лечения пациентов с ТГВ показала, что применение комплекса препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия (пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред), у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей следует рассматривать не только как патогенетически обоснованное, но и как клинически эффективное. Сравнительный анализ с рандомизированной группой контроля демонстрирует, что применение этого комплекса препаратов приводит к статистически достоверному снижению содержания в крови диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и нитратов/нитритов. Существенное снижение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в венозной крови у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при использовании этого комплекса препаратов свидетельствует о клинически значимом улучшении состояния эндотелия кровеносных сосудов. При сравнении клинических симптомов в исследуемых группах по визуальной аналоговой шкале отмечается более выраженное снижение интенсивности субъективных симптомов и объективных показателей (уменьшение объёма ко-



нечности) в группе пациентов, которым назначался комплекс препаратов, обеспечивающих восстановление функционального состояния эндотелия.

### Выводы

1. Назначение пациентам с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей препаратов: пентоксифиллин (трентал), L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред – является патогенетически обоснованным, так как способствует снижению в периферической крови количества циркулирующих эндотелиоцитов, показателей окислительного (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и нитрозилирующего стресса – (содержание нитратов/нитритов).

2. Применение в комплексной схеме лечения препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия, приводит к более выраженному снижению субъективных клинических симптомов и объективных показателей у пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Флебология: руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
2. Хубулава, Г. Г. Непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярной профилактики ТЭЛА / Г. Г. Хубулава, Е. В. Шайдаков, А. Н. Шишкевич // *Новости хирургии*. – 2009. – № 1. – С. 38-46.
3. McRae, S. J. New Anticoagulants for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism / S. J. McRae, J. S. Ginsberg // *Vasc. Health Risk Manag.* [Electronic resource]. – 2005. – Mode of access: [www.pubmedcentral.com/1609160/](http://www.pubmedcentral.com/1609160/). – Date of access: 10.05.2009.
4. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности / Ю. С. Небылицин [и др.] // *Новости хирургии*. – 2008. – Т. 16, № 4. –

С. 141-153.

5. Дубинина, Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // *Вопросы мед. химии*. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581.
6. Киселева, Н. И. Сравнительная характеристика гипотензивных и антиоксидантных препаратов в комплексной терапии гестоза / Н. И. Киселева // *Вестник ВГМУ*. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 77-84.
7. Пискун, Д. В. Новый подход к коррекции нитрозилирующего и окислительного стресса при тяжелых формах бактериальных кишечных инфекциях / Д. В. Пискун, В. М. Семенов, А. П. Солодков // *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: сб. тр. респ. науч.-практ. конф.* – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 180-183.
8. Inverse association between carotid intima-media thickness and the antioxidant lycopene in atherosclerosis / J. Gianetti [et al.] // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 143. – P. 467-74.
9. Lycopene effects on rat normal prostate and prostate tumour tissue / U. Siler [et al.] // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135. – P. 2050-2052.
10. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca*. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.
11. Модифицированный метод определения NO<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей [и др.] // *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: сб. тр. респ. науч.-практ. конф.* – Витебск: ВГМУ, 2000. – С. 112-115.
12. Гаврилов, В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // *Лабораторное дело*. – 1998. – № 2. – С. 60-64.
13. Стальной, Д. М. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Д. М. Стальной, Т. Г. Гаришвили // *Современный методы в биохимии* / В. Н. Орехович; под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
14. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 11. – С. 41-43.

### Адрес для корреспонденции

211016, Республика Беларусь,  
г. Витебск, ул. Велижская, д. 40,  
e-mail: [nebylicin.uravgm@mail.ru](mailto:nebylicin.uravgm@mail.ru),  
Небылицин Ю.С.

Поступила 12.05.2009 г.