

АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



Издательство
АНГИОЛОГИЯ ИНФО

В этом номере АНГИОЛОГУ

Церебральная оксиметрия
в прогнозировании синдрома гиперперфузии

ЛУЧЕВОМУ ДИАГНОСТУ

Контрастная сонография для оценки анастомозов
ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ РАДИОЛОГУ

Баллонная ангиопластика лучевой артерии
ФЛЕБОЛОГУ

Эндотелиотропные эффекты
венотонизирующих препаратов
Повреждение подкожных нервов при
эндовенозной лазерной коагуляции

ХИРУРГУ

Эффективность каротидной эндартерэктомии
у больных с вертебро-базиллярной
недостаточностью

Применение непокрытых металлических
стендов при расслоении аорты

Сравнение эффективности реканализации
со стентированием петлевой эндартерэктомии
Результаты открытых и эндоваскулярных операций
протезирования аневризм брюшного отдела аорты
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гибридное вмешательство при разрыве
торакоабдоминальной аневризмы аорты

ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

Том 24

4'2018

ФЛЕБОЛОГИЯ

PHLEBOLOGY

ЭНДОТЕЛИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

КАЛИНИН Р.Е., СУЧКОВ И.А., КАМАЕВ А.А., ЗВЯГИНА В.И., КРЫЛОВ А.А.

Кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава РФ, Рязань, Россия

Проанализировано влияние препарата Венарус на функцию эндотелия у больных с варикозной болезнью нижних конечностей. В открытом проспективном исследовании находилось 100 пациентов с варикозной болезнью классов С1–С2 (классификация СЕАР), которые были разделены на две равнозначные группы. Динамическая оценка клинической картины заболевания у больных 1 группы осуществлялась на фоне применения препарата Венарус и компрессионной терапии, у больных 2 группы оценка производилась без использования названного лекарственного средства. На определенных этапах нами определялся уровень биохимических маркеров функции эндотелия.

Результаты исследования показали, что применение флеботропного препарата привело к снижению активности процессов перекисного окисления липидов и уменьшению активности ферментов антиоксидантной системы. При использовании препарата Венарус концентрация малонового диальдегида статистически значимо снижалась ($1,220 \pm 0,190$ мкмоль/л до начала исследования и $0,858 \pm 0,231$ мкмоль/л через 2 месяца лечения), в то время как во 2 группе изменения были незначительными ($1,191 \pm 0,204$ мкмоль/л до лечения и $1,138 \pm 0,175$ мкмоль/л через 2 месяца лечения). При приеме Венаруса, по сравнению с изолированной компрессионной терапией, также выявлен более высокий уровень метаболитов оксида азота II ($51,646 \pm 11,757$ и $36,310 \pm 6,921$ мкмоль/л в 1 и 2 группах соответственно).

Нами объективно доказана эффективность использования препарата Венарус, что позволяет рекомендовать назначение данного средства фармакотерапии для коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: *варикозная болезнь вен нижних конечностей, эндотелиальная дисфункция, флеботоники, диосмин-гесперидин, Венарус.*

ВВЕДЕНИЕ

Варикозное расширение вен нижних конечностей является широко распространенным и социально значимым заболеванием. Развивающаяся хроническая венозная недостаточность на фоне данной патологии встречается у 20–50% населения стран с высоким уровнем экономики и производства [1–3]. В последние годы все больше обсуждается роль дисфункции эндотелия в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБНК). Теория дисфункции эндотелия обсуждает множество различных механизмов воздействия на эндотелиоциты и их повреждение. В данных процессах принимают участие свободные радикалы, активированные лейкоциты и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходит уменьшение синтеза оксида азота (II) (NO) вследствие влияния различных факторов [4]. Представление об эндотелиальной дисфункции как о возможной причине заболеваний, в том числе

и венозной системы, заставляет исследователей искать средства воздействия на этот патологический процесс. К числу фармакологических средств, которые могут оказывать такое влияние, относятся флеботропные препараты, содержащие флавоноиды [5, 6].

Цель настоящего исследования: изучить эндотелиотропные эффекты препарата Венарус у больных с ВБНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии в период с 2017 по 2018 гг.

В исследование включено 100 больных с ВБНК классов С1–С2 по классификации СЕАР, которые были случайным образом разделены на две группы.

В 1 группе (50 человек) назначался препарат Венарус в дозе 500 мг по 2 таблетки в сутки в течение 60 дней и ношение компрессионного трикотажа. Пациенты 2 группы (50 человек) получали только компрессионную терапию. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, стадии заболевания, сопутствующим заболеваниям и терапии. Хирургическое вмешательство не проводилось. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Стоит отметить, что пациенты, в анамнезе которых присутствуют такие факторы, как тромбоз глубоких вен, посттромботическая болезнь, трофические поражения кожи нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет, выраженная сердечная, легочная или почечная недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция и трепетание предсердий, онкологические заболевания, а также беременность и лактация не стали объектом научного рассмотрения и анализа в рамках данного исследования.

Всем больным проводился клинический осмотр, осуществлялась оценка класса заболевания по классификации CEAP, а также было выполнено дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате ACUSON Cypress, Siemens. В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Определение биохимических показателей функционального состояния эндотелия осуществляли до начала лечения, далее через 1 и 2 месяца лечения. Исследовались образцы периферической крови, взятые утром натощак. Выявляли метаболиты оксида азота (NO), супероксиддисмутазу (СОД) и малоновый диальдегид (МДА). Оксид азота (NO) — это один из универсальных и важных регуляторов функций клеточного метаболизма, а его дефицит занимает основное место в патогенезе эндотелиальной дисфункции и является основным пусковым фактором всего каскада эндотелиальной дисфункции. Ведущее место в патофизиологических эффектах оксида азота занимает его участие в процессах свободнорадикального окисления, которое, как и ПОЛ, имеет важное биологическое значение — регуля-

Таблица 1

Группа	n	Возраст, лет	Пол	
			мужчины	женщины
1 группа	50	42,8±7,5	15 (30%)	35 (70%)
2 группа	50	40,1±8,4	16 (32%)	34 (68%)

цию клеточной активности. Конечным продуктом ПОЛ является малоновый диальдегид, по количественному содержанию которого можно судить об активности процессов свободнорадикального окисления. Супероксиддисмутаз (СОД) представляет собой важный фермент, который катализирует превращения супероксид-аниона в перекись водорода и молекулярный кислород, участвуя в процессах ПОЛ [7]. Активность СОД определялась в гемоллизате по методу, основанному на реакции окисления кверцетина. Содержание малонового диальдегида в гемоллизате выявляли по методу, базированному на реакции с тиобарбитуровой кислотой. Измерение СОД и МДА выполнено фотокolorиметрическим методом. Содержание метаболитов NO определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике В.А. Метельской [8, 9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев Шапиро—Уилка, Стьюдента, Вилкоксона и Манна—Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всего периода приема препарата Венарус осложнений и нежелательных побочных явлений

Таблица 2

Группа	V0 (скрининг)	V1 (через 1 месяц)	V2 (через 2 месяца)	P (V0 и V1)	P (V0 и V2)	P (V1 и V2)
1 группа	32,302±8,163	45,050±10,467	51,646±11,757	<0,001	<0,001	<0,001
2 группа	34,504±7,462	34,550±5,940	36,310±6,921	0,936	0,001	<0,001

Таблица 3

Группа	V0 (скрининг)	V1 (через 1 месяц)	V2 (через 2 месяца)	P (V0 и V1)	P (V0 и V2)	P (V1 и V2)
1 группа	1,220±0,190	0,901±0,201	0,858±0,231	<0,001	<0,001	0,011
2 группа	1,191±0,204	1,139±0,158	1,138±0,175	0,004	0,003	0,874

Таблица 4

Группа	V0 (скрининг)	V1 (через 1 месяц)	V2 (через 2 месяца)	P (V0 и V1)	P (V0 и V2)	P (V1 и V2)
1 группа	0,355±0,108	0,333±0,087	0,320±0,083	0,027	0,007	0,251
2 группа	0,391±0,113	0,379±0,098	0,376±0,103	0,111	0,0509	0,798

Таблица 5

Межгрупповое сравнение уровней показателей функционального состояния эндотелия			
Показатель	P V0 (скрининг)	P V1 (через 1 месяц)	P V2 (через 2 месяца)
Метаболиты NO	0,162	<0,001	<0,001
Малоновый диальдегид	0,464	<0,001	<0,001
Супероксиддисмутаза	0,114	0,026	0,002

зафиксировано не было. Полученные результаты представлены в табл. 2–4.

Как видно из таблиц, на фоне консервативной терапии ВБНК происходит изменение основных биохимических показателей функционального состояния эндотелия. При оценке метаболитов NO статистически значимый прирост показателя во 2 группе отмечается только между визитами V1 и V2, в то время как в группе с использованием препарата Венарус возрастание показателей фиксируется между всеми визитами. При оценке МДА снижение показателя, по сравнению с исходным, во 2 группе отмечается через 1 и 2 месяца, при этом за период наблюдения между этими визитами нет статистически значимых различий между группами.

В группе с использованием препарата Венарус показатель МДА статистически значимо снижался между всеми визитами. При оценке СОД снижение показателя через 1 и 2 месяца наблюдения также достигнуто только у больных в группе с применением лекарственного средства Венарус.

При межгрупповых сравнениях по всем трем показателям (метаболиты NO, МДА, СОД) на момент включения в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы, при этом отмечены статистически значимые различия между группами через 1 и 2 месяца по всем показателям (табл. 5).

Таким образом, препарат Венарус вызывает увеличение синтеза NO и снижение уровня МДА и СОД на протяжении всего периода наблюдения, что говорит о наличии у данного лекарственного средства эндотелиотропного эффекта. Активность СОД и МДА на фоне применения препарата уменьшается, по всей видимости, вследствие снижения содержания продуктов ПОЛ, что является предпосылкой для реализации положительных эффектов NO. В условиях оксидативного стресса происходит взаимодействие свободных радикалов и NO, в том числе с активными формами кислорода, образуется пероксинитрит, у которого имеется высокая нитрозилирующая активность. В результате данного процесса происходит нитрозилирование белков и липопротеинов плазмы крови и биологических мембран.

Приведенные в исследовании результаты являются отражением влияния венотоника на биохимические маркеры функции эндотелия. В дальнейших

публикациях будут представлены взаимосвязи биохимических параметров и клинических данных, влияние уровня маркеров на течение заболевания.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования нами были сделаны соответствующие выводы.

1. Препарат Венарус имеет положительное влияние на функциональное состояние эндотелия у больных с ВБНК С1–С2 по СЕАР.
2. На фоне венотонизирующей терапии происходит увеличение синтеза оксида азота (NO) и уменьшение концентрации ПОЛ.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровский А.В. Диагностика и лечение варикозной болезни. М.: Медицина, 2005: 72–81.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013; 7(2): 4–11.
3. Labropoulos N. Etiology and pathophysiology of varicose veins. Venous and lymphatic diseases. 2006; 237–243.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия. Ангиология и сосудистая хирургия 2015; 21(3): 91–97.
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. и др. Современный взгляд на патогенез хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиции эндотелиальной дисфункции. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 1: 24–27.
6. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецова А.Н., Шекоян А.О. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19(1): 73–80.
7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Новиков А.Н. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014; 3: 143–147.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке. Клиническая лабораторная диагностика. 2005; 6: 15–18.
9. Калинин Р.Е., Звягина В.И., Пшенников А.С. и др. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Астраханский медицинский журнал. 2010; 5(1): 188–189.

Correspondence to:
Suchkov I.A.
Tel.: 8 (4912) 46-08-03
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Адрес для корреспонденции:
Сучков И.А.
Тел.: 8 (4912) 46-08-03
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Key words: : lower limb varicose veins, endothelial dysfunction, phlebotonics, diosmin-hesperidin, Venarus.

The authors analysed the effect of Venarus on the endothelial function in patients suffering from lower limb varicose veins. Our open-label prospective study included a total of 100 patients diagnosed as having CEAP class C1-C2 varicose veins and divided into two equal groups. Dynamic assessment of the clinical course of the disease in Group One patients was carried out on the background of taking Venarus and compression therapy, with Group Two patients evaluated without taking Venarus. At defined stages we determined the level of biochemical markers of endothelial function. The obtained findings demonstrated that the use of phlebotonic Venarus resulted in decreased activity of lipid peroxidation processes and reduced activity of antioxidant system enzymes. Using Venarus was followed by a statistically significant decrease in the concentration of malonic dialdehyde (from $1.220 \pm 0.190 \mu\text{mol/l}$ at baseline to $0.858 \pm 0.231 \mu\text{mol/l}$ after 2 months of treatment), whereas in Group Two patients the changes were insignificant ($1.191 \pm 0.204 \mu\text{mol/l}$ before treatment and $1.138 \pm 0.175 \mu\text{mol/l}$ at 2 months thereafter). Patients taking Venarus were also found to have a higher level of nitric oxide metabolites compared with the patients treated by compression therapy alone (51.646 ± 11.757 and $36.310 \pm 6.921 \mu\text{mol/l}$ in Groups One and Two, respectively). Hence, an evidence-based conclusion was drawn that Venarus proved efficient and may therefore be prescribed as pharmacotherapy for correction of endothelial dysfunction.

Department of Cardiovascular, Koentgenoendovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov under the RF Ministry of Public Health, Ryazan, Russia

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Zvyagina V.I., Krylov A.A.

ENDOTHELIO TROPIC EFFECTS OF VENOTONIC DRUGS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH VARICOSE VEINS

SUMMARY

Kalinin R.E., et al. Endotheliotropic effects of venotonic drugs
in treatment of patients with varicose veins