

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ТРОМБОФЛЕБИТЕ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЖЕНЩИН

Шулаткина А.В.¹, Козлов С.А.¹

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, Саранск, Россия (430005, Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Исследовали процессы перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, связывающей способности альбуминов, динамику сульфгидрильных групп крови до- и после лечения у женщин с острым тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей. Выявлено, что при острой венозной недостаточности у пациенток происходит активация процессов свободно-радикального окисления липидов, снижается активность антиоксидантной защиты, уменьшается связывающая способность альбумина и наблюдается депрессия образования сульфгидрильных групп. Одновременно с этим происходило увеличение ЛИИм на 66,7% относительно группы сравнения (норма- $2,0 \pm 0,01$ у.е.). После проводимого лечения наблюдается снижение синдрома эндогенной интоксикации, который проявляется в уменьшении выработки и накопления эндотоксинов – МДА плазмы и эритроцитов, повышении связывающей способности альбумина и образовании сульфгидрильных групп.

Ключевые слова: острый тромбофлебит, эндогенная интоксикация, сульфгидрильные группы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

METABOLIC DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN DEEP VEIN THROMBOPHLEBITIS OF THE LOWER EXTREMITIES IN WOMEN

Shulatkina A.V.¹, Kozlov S.A.¹

¹FGBOU VPO «Mordovia State University H.P. Ogareva», The Institute of Medicine, Saransk, Russia (430005, Saransk, the Bolshevik 68). E-Mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Investigated lipid peroxidation, antioxidant protection, the binding capacity of albumin, and the dynamics of the sulfhydryl groups of blood before and after treatment in women with acute thrombophlebitis of the deep veins of the lower extremities. Revealed that acute venous insufficiency in patients is the activation of free radical oxidation of lipids decreases the activity of antioxidant protection, reduces the binding capacity of albumin and depression formation of sulfhydryl groups. At the same time there is an increase LIIm by 66.7% relative to the comparison group (norm- $2,0 \pm 0.009$ USD). Provedimogo after treatment a decrease of endogenous intoxication, which appears to reduce the generation and accumulation of endotoxin - MDA plasma and red blood cells, increase the binding capacity of albumin and formation of sulfhydryl groups.

Keywords: acute thrombophlebitis, endogenous intoxication, sulfhydryl groups, lipid peroxidation, antioxidant protection

Введение

Венозный тромбоз – острое заболевание, вызванное свертыванием крови в просвете вены, что приводит к нарушению ее проходимости [3]. По данным [7], ежегодная частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей составляет 84 случая на 100 000 населения. Однако суммарное число таких больных и значимость патологии значительно больше, если принять во внимание «скрыто» протекающие и не диагностируемые случаи тромбозов [1,10]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей является одной из наиболее грозных опасностей, с которыми приходится сталкиваться врачу любой специальности в его практике [6]. Согласно [8], на протяжении трех лет после возникновения тромбоза вен посттромбофлебитический синдром обнаруживается у 35-69 % больных, а на протяжении 5-10 лет - в 49-100 % случаев.

Спустя несколько лет у большинства таких больных в виду выраженности посттромботических расстройств гемодинамики в конечности развиваются отек голени, трофические язвы, ведущие к инвалидизации пациентов [6,9].

В связи с этим для улучшения клинических результатов необходимо более полное и глубокое исследование патогенетических механизмов нарушений гомеостаза при остром тромбозе глубоких вен, что позволит выработать новые медицинские технологии в лечении этих заболеваний.

В анализируемой литературе мы не встретили работ, в которых бы изучались важнейшие биохимические показатели (перекисное окисление липидов, общая и эффективная концентрация альбуминов, активность SH - групп крови и др.) при тромбозе глубоких вен нижних конечностей у женщин.

Цель работы: исследовать интенсивность реакций перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и связывающей способности альбумина при тромбозе глубоких вен нижних конечностей у женщин до- и после лечения.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 35 женщин с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей (основная группа). Группу сравнения составили 30 здоровых женщин. По возрасту, обследованные пациентки были сопоставимы, в среднем он составил $44,7 \pm 3,4$ года.

Все пациентки основной группы получали противовоспалительную, антикоагулянтную, дезагрегантную терапию и препараты, улучшающие микроциркуляцию.

Интенсивность реакций ПОЛ определяли по накоплению малонового диальдегида (МДА) плазмы и эритроцитов (Колясова О.Е., Маркина А.А., Федорова Т.Н., 1984). Об антиоксидантной активности крови судили по уровню в ней каталазы (Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Голощанов А.Н., 1982). Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации (ЭИ) оценивали, определяя общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора реактивов «Зонд – альбумин». Рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$ и резерв связывания альбумина (РСА) по формуле: $РСА = ЭКА/ОКА$ [2]. Оценивали содержание общих и свободных SH-групп по методу В.Ф. Фаломеева (1981). Рассчитывали индекс детоксикации (ИДТ) по формуле: $ИДТ = SH_{свободные}/SH_{общие}$; коэффициент МДА_{пл}/КА, который свидетельствует о сдвиге реакции ПОЛ в прооксидантную или антиоксидантную сторону. Рассчитывали модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) по В.К. Островскому с соавт. (1983) по формуле: $ЛИИм = мц. + пл.кл. + ю. + п. + с./лимф. + мон. + э. + б.$ [4].

Повторные обследования проводили на 3 и 8 сутки лечения.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере по программе МЕДСТАТ (В.Л. Акимов). Вычисляли среднюю арифметическую (М) и стандартную ошибку средней арифметической (m). Для оценки критической достоверности различий сравниваемых средних величин применяли критерий Стьюдента. Различия признавались статистически достоверными при $P < 0,05$.

Корреляционный анализ параметрических данных проводился по методу Пирсона с использованием программы «Microsoft Excel» и таблицы минимальных значений коэффициентов корреляции Пирсона. При $\pm 1 > r > \pm 0,7$ отмечалась сильная, при $\pm 0,69 > r > \pm 0,3$ - средняя, при $\pm 0,29 > r > \pm 0$ - слабая прямая или обратная корреляционная связь.

Результаты исследований. Клинически эндогенная интоксикация проявлялась повышением температуры, слабостью, недомоганием. Одновременно с этим происходило увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИм) по В.К. Островскому на 66,7% относительно группы сравнения (норма – $2,0 \pm 0,01$ у.е.).

При исследовании показателей ПОЛ – АОС до начала лечения было установлено повышение содержания МДА плазмы и эритроцитов до $10,60 \pm 0,21$ мкмоль/л и $37,97 \pm 3,00$ мкмоль/л, т.е. на 61,3% ($p < 0,01$) и на 28,% ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых женщин (табл. 1).

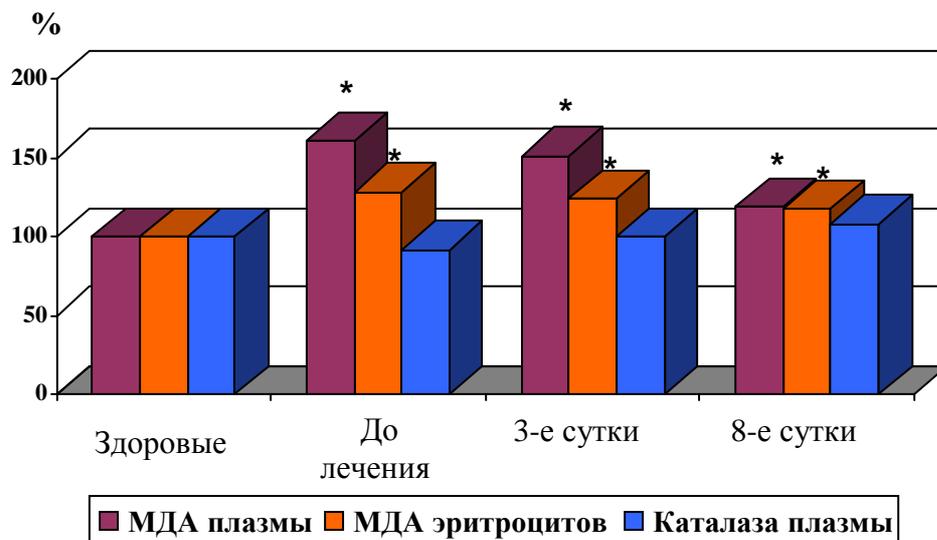


Рис. 1. Динамика МДА плазмы, эритроцитов и каталазы плазмы при остром тромбозе вен. Примечание: * - достоверность показателя по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$)

К третьим суткам лечения наметился положительный сдвиг в динамике этих показателей и их снижение на 5,8% и 3,5 % ($p > 0,05$). К 8 суткам (окончание терапии) произошло достоверное снижение МДА плазмы на 26,0% ($p < 0,05$), и была отмечена тенденция к уменьшению МДА эритроцитов на 8,5% ($p > 0,05$). МДА плазмы и эритроцитов по своему значению стал выше показателя в контрольной группе на 9,3% и 17,6% соответственно ($p > 0,05$) (рис. 1).

Каталаза плазмы до лечения имела значение $2,23 \pm 0,06$ мккат/л и была ниже, чем у здоровых женщин, на 7,2% ($p < 0,05$). К третьим суткам лечения не произошло достоверных изменений в содержании каталазы, а к восьмым суткам уровень этого показателя увеличился на 15,4% ($p < 0,05$), составил $2,58 \pm 0,08$ мккат/л и достоверно был выше на 7,1% ($p < 0,05$) величины в группе сравнения.

Отношение МДА/КА до лечения возросло на 44,6% ($p < 0,05$) и составило $4,80 \pm 0,44$ у.е., что свидетельствует о сдвиге процессов ПОЛ в прооксидантную сторону, подтверждая роль свободнорадикальных реакций в развитии эндогенной интоксикации при данном заболевании.

Оценивая корреляцию в группе пациенток с острым тромбозом, мы выявили до лечения среднюю обратную корреляционную взаимосвязь между уровнем МДА и каталазы плазмы ($r = -0,67$) и сильную обратную корреляционную взаимосвязь между этими показателями после лечения ($r = -0,72$).

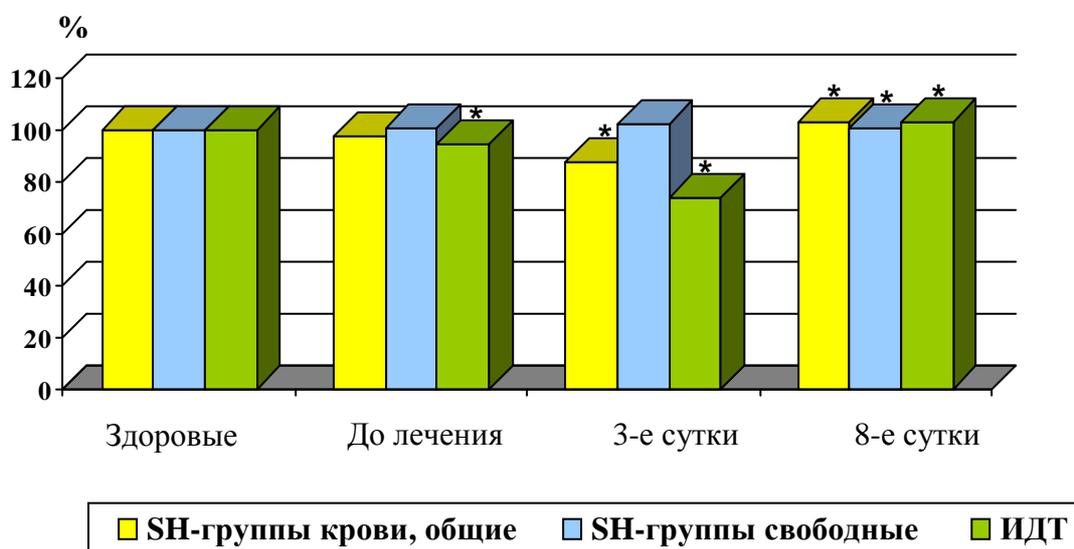


Рис. 2. Динамика концентраций SH-групп при остром тромбозе

Примечание: * - достоверность показателя по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$)

Исключительно важной функциональной частью АОС является её тиолдисульфидное звено, представленное веществами с небольшой молекулярной массой и разнообразными белками (в том числе ферментами), химические и биологические свойства которых обусловлены присутствием в составе их молекул высокореакционноспособных тиоловых (-SH-) групп. Взаимодействуя с радикалами и перекисями, тиолы окисляются с образованием дисульфитов и могут вновь регенерировать при восстановительном расщеплении дисульфидной (-S-S-) связи, что в определённых условиях обеспечивает возможность сохранения антиоксидантного гомеостаза [5].

Содержание общих и свободных тиолсульфидных групп достоверно не отличалось у здоровых женщин и пациенток, находившихся на стационарном лечении по поводу острого тром-

бофлебита до начала терапии (табл. 1). К 3 суткам лечения произошло уменьшение общих SH-групп на 10,6% ($p < 0,05$), а к 8 суткам наблюдалось недостоверное повышение показателя на 5,2% ($p > 0,05$), и он стал равным соответствующему значению у здоровых женщин, что свидетельствует об усилении антиоксидантной защиты за счет тиосульфидного звена, что, как мы полагаем, привело к снижению МДА плазмы без значимого повышения уровня в ней каталазы (рис. 2).

Оценивая корреляцию в группе пациенток с острым тромбофлебитом, мы выявили до- и после лечения среднюю обратную корреляционную взаимосвязь между уровнем МДА плазмы и SH-групп общих (до лечения $r = -0,41$; после лечения $r = -0,39$).

Таблица 1. Динамика биохимических показателей при остром тромбофлебите

Показатель	Группа сравнения, n=30	До лечения	На фоне лечения	
			3-и сутки лечения	8-е сутки после лечения
МДА плазмы, мкмоль/л	6,57±0,31	10,60±0,21*	9,99± 1,02	7,84±0,27"
МДА эритроцитов, мкмоль/л	29,53±1,49	37,97±3,00*	36,63±2,59*	34,73±3,19
Каталаза плазмы, мккат/л	2,41±0,07	2,23±0,06*	2,38±0,08	2,58±0,08"
МДА/КА, у.е.	3,32±0,86	4,80±0,44	4,30±0,59	3,04±0,64
SH-группы крови общие, ммоль/л	153,09±3,88	149,69±4,60	133,85±4,62"	157,44±3,86
SH-группы свободные, ммоль/л	94,60±2,89	94,76±2,07	96,77±1,76	95,34±1,55
ИДТ	0,38±0,014	0,36±0,015	0,28 ±0,012"	0,39±0,015
ОКА, %	60,19±0,46	51,92±1,01*	53,02±0,95	59,12±0,99"
ЭКА, %	39,86±0,37	29,76 ±0,87*	34,31±0,93"	37,08 ±1,47"
РСА, усл. ед.	0,66±0,016	0,57±0,019*	0,65±0,018"	0,63±0,020"
ИТ, усл. ед.	0,51±0,022	0,74±0,012*	0,55±0,025"	0,59±0,014"

Примечание: * – достоверность показателя по отношению к группе сравнения;

" – достоверность показателя по отношению к соответствующему значению до лечения

Концентрация свободных SH-групп имела тенденцию к повышению на 2,1 % ($p > 0,05$) на третьи сутки лечения, но и по его окончанию значение показателя не отличалось от нормативного. Наибольшие изменения были выявлены при расчете индекса детоксикации. Так, до лечения он был снижен до 0,36±0,015 усл. ед., что оказалось на 5,3% ($p < 0,05$) меньше, чем у здоровых. Спустя 3-е суток на фоне проводимого лечения ИДТ снизился на 22,2% ($p < 0,01$),

а к 8-м суткам повысился на 8,2% ($p > 0,05$) по сравнению с исходным и достиг нормативного показателя ($p > 0,05$).

Оценивая корреляцию в группе пациенток с острым тромбозом, мы выявили слабую обратную корреляционную взаимосвязь между уровнем МДА плазмы и SH-групп свободных до лечения ($r = -0,15$) и среднюю обратную после лечения ($r = -0,30$).

Известно, что течение и исход интоксикаций различного генеза существенным образом зависят от состояния транспортных функций сывороточного альбумина, обеспечивающего перенос различных низкомолекулярных соединений, таких как жирные кислоты, билирубин, некоторые нейтральные жиры, углеводы, лекарственные вещества, ионы металлов, гормоны и другие биологически активные вещества. Транспортная функция альбумина снижается при нарушении синтеза альбумина, когда его становится меньше, или при изменении его структуры [2].

Результаты исследования детоксикационных свойств альбумина у данной группы пациенток (табл. 1) выявили снижение показателей ОКА на 13,7% ($p < 0,05$), а ЭКА на 25,3% ($p < 0,01$) относительно значений в группе сравнения. РСА, таким образом, был ниже на 13,6% ($p < 0,05$). В сравнении с ИТ у здоровых женщин, ИТ в данной группе пациенток вырос на 45,1% ($p < 0,01$).

В процессе лечения, согласно с исследуемым сроком, происходили значительные изменения в показателях эндогенной интоксикации. ОКА начала повышаться: к третьим суткам лечения незначительно, а к 8-м – на 13,9% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным показателем. Ее уровень составил $59,12 \pm 0,99\%$, что практически не отличалось от показателя группы сравнения. Повышение ЭКА оказалось более значимым. На третьи сутки лечения значение показателя стало $34,31 \pm 0,93\%$, а на 8-е, продолжая повышаться - $37,08 \pm 1,47\%$, что было выше исходного показателя на 15,3% ($p < 0,05$) и 24,6% ($p < 0,05$) соответственно и по сравнению с показателем у здоровых женщин ЭКА практически не отличалась.

Динамика эффективной концентрации альбумина способствовала повышению резерва связывания альбумина на 14,0% ($p < 0,05$) к третьим суткам терапии и на 10,5% ($p < 0,05$) к восьмым. Значение РСА в эти сроки составляло $0,65 \pm 0,018$ усл.ед. и $0,63 \pm 0,020$ усл. ед., оставаясь на уровне контрольного показателя. С увеличением уровня ЭКА было связано снижение индекса токсичности при лечении острого тромбоза. К третьим суткам произошло уменьшение показателя на 27,0% ($p < 0,01$) и ИТ составил $0,55 \pm 0,025$ усл.ед. К восьмым суткам ИТ снизился на 50,3% ($p < 0,01$) от исходного уровня, достигнув значения $0,59 \pm 0,014$ усл.ед. Несмотря на значительные положительные сдвиги, ИТ в группе пациенток с острым тромбозом был больше, чем у здоровых женщин, на 15,7% ($p < 0,05$).

Оценивая корреляцию в группе пациенток с острым тромбозом вен, мы выявили до- и после лечения среднюю обратную корреляционную взаимосвязь между уровнем МДА плазмы и ОКА (до лечения $r = -0,49$; после лечения $r = -0,44$); среднюю обратную – между ИДТ и ИТ до лечения ($r = -0,57$) и сильную обратную после лечения ($r = -0,93$).

Таким образом, проведенное лечение, направленное на коррекцию воспалительной реакции стенок сосудов и нормализацию микроциркуляции в них, способствовало уменьшению продукции эндогенных токсических субстанций и снижению лабораторных показателей метаболических нарушений при остром тромбозе вен.

Список литературы

1. Асеева И. А. Ультразвуковая диагностика вен нижних конечностей у травматологических больных // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2000. - №2. - С. 77-82.
2. Грызунов Ю. А. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях / Ю. А. Грызунов, И.О. Закс, В.В. Мороз // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – №6. – С. 68-74.
3. Иоскевич Н. Н. Болезни органов грудной клетки, сосудов, селезенки и эндокринных желез: практическое руководство по клинической хирургии. - Минск: Высшая школа, 2002. - 479 с.
4. Островский В. К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко // Клинико-лабораторная диагностика. – 2006. – №6. – С. 50-53.
5. Пешев Л. П. Синдром дизадаптации при угрожающем аборте: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. – М. – 1998. – 36 с.
6. Ревский А. К. Острый тромбоз вен нижних конечностей. – М: Медицина, 1976. - 134 с.
7. Савельев В. С. Флебология. – М: Медицина, 2001. - 664 с.
8. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Лыткина М. И. Основы клинической флебологии. – М: Медицина, 2005. - 312 с.
9. Afaunov B. The Pizarov effect in neglected fracture-dislocations of Monteggia / B. Afaunov, A. Afaunov, A. Bogdanov // Method of Pizarov: theory, experiment, clinic: Abstr. Annivers. Sci. Conf. Intern. Partisip. Kurgan. - 1991. - P. 84-85.
10. Krasinski Z. Investigations on the pathogenesis of primary varicose veins / Z. Krasinski, M. Kotwicka, G. Oszkinis, L. Dzieciuchowicz, P. Bokiewicz, R. Wasko, M. Gabriel // Wiadomosci Lekarskie. - 1997. - № 50 (10-12). - P. 275-280.

Рецензенты:

Плотникова Н.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологии с курсом патологической физиологии медицинский институт ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

Бякин С.П., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.