

---

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

© Коллектив авторов, 2015

УДК: 616.13-004.6-089.85:616.718

**КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО И РЕОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА  
ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ АРТЕРИЙ  
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

И.В. МАКАРОВ, Р.А. ГАЛКИН, А.В. ЛУКАШОВА, Е.С. ЛОПУХОВ

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

---

**CORRECTION FOR ANTIOXIDANT AND RHEOLOGICAL STATUS  
CAUSED BY OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES  
ARTERIES IN OLDER AGE GROUPS**

I.V. MAKAROV, R.A. GALKIN, A.V. LUKASHOVA, E.S. LOPUKHOV

Samara State Medical University, Samara

**Проведено изучение состояния перекисного окисления липидов, системы антиоксидантной защиты и системы гемостаза у 62 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии до и после применения лечебного плазмафереза и методов озонотерапии на фоне стандартной консервативной терапии. Наиболее эффективной коррекции при проведении лечебного плазмафереза подвергался уровень продуктов перекисного окисления липидов. Применение озонированного физиологического раствора обеспечивало наибольшую стимуляцию общей антиоксидантной активности. При оценке эффективности воздействия на показатели гемостаза отмечено наиболее выраженное влияние плазмафереза на уровень протромбинового индекса, методов озонотерапии – на время свёртывания и уровень фибриногена. Использование методов озонотерапии, лечебного плазмафереза в составе комплексной консервативной терапии позволяет нормализовать большинство исследованных показателей.**

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз, система гемостаза, перекисное окисление липидов, озонотерапия, лечебный плазмаферез.

---

**The study of the state of lipid peroxidation and antioxidant defense system of hemostasis in 62 patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities of stage II before and after application of therapeutic plasmapheresis and methods of ozonotherapy on top of standard medical therapy. The most effective control during therapeutic plasma exchange was sub-**

jected to the level of lipid peroxidation products. The use of ozonated saline solution provides the greatest stimulation of the total antioxidant activity. In evaluating the effectiveness of the impact on hemostasis noted most pronounced effect of plasmapheresis on the level of prothrombin index, methods of ozone therapy – on clotting time and fibrinogen level. Using the methods of ozonotherapy, therapeutic plasmapheresis in the complex conservative therapy to normalize most of the investigated parameters.

**Keywords:** *obliterating atherosclerosis, hemostatic system, lipid peroxidation, ozonotherapy, plasmapheresis.*

### Введение

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является одним из частых проявлений генерализованного атеросклероза, встречается у 2-3% населения и составляет 20% от всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Симптомы хронической ишемии нижних конечностей отмечаются у 50% в старших возрастных группах. Неуклонное прогрессирование атеросклеротического поражения артерий приводит к возникновению критической ишемии у 25-30% больных пожилого и старческого возраста [2, 5].

Важными компонентами хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза являются выраженные нарушения гемокоагуляции (повышение вязкости крови, снижение деформируемости эритроцитов, повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение фибринолитической активности крови) на фоне возрастания интенсивности перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации [6, 9].

В последние годы в программы лечения больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей стали активно внедряться методы эфферентной терапии (экстракорпоральной гемокоррекции) [5, 8].

В настоящее время терапевтический плазмаферез является самой распространённой операцией экстракорпоральной гемокоррекции, используемой при лечении различных заболеваний. Лечебный эффект плазма-

фереза связан не только с детоксикационным действием (позволяет удалять избыток метаболитов, накапливающихся при ишемии нижних конечностей), но и с выраженным реокорректирующим эффектом [4, 5].

Одним из наиболее современных и перспективных методов лечения является использование медицинского озона. При лечении некоторых заболеваний, в том числе и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, применяется внутривенное капельное введение озононасыщенного раствора 0,9% натрия хлорида (ОФР) и большая аутогеомоозонотерапия (БАТ), при которой определенный объем цельной крови пациента экстракорпорально смешивается с необходимым количеством озонкислородной смеси [9]. В низких концентрациях озон нормализует окислительно-восстановительный потенциал организма. В крови снижается уровень перекисного окисления липидов, возрастает активность антиоксидантной системы. Реокорректирующий эффект на фоне озонотерапии связан с увеличением деформабельности мембран эритроцитов, нормализации коагуляционного гомеостаза. Происходит умеренный сдвиг в сторону снижения свёртывающей способности крови, активация фибринолитического звена системы гемостаза [7, 9].

### Цель исследования

Изучить изменения системы гемостаза, уровня окислительного стресса у паци-

ентов старших возрастных групп с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии и оценить возможность их коррекции с помощью плазмафереза и методов озонотерапии.

Изучить нарушения системы гемостаза и уровня окислительного стресса у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии. Оценить влияние стандартного консервативного лечения и методов экстракорпоральной гемокоррекции на указанные показатели. Выявить наиболее эффективные способы коррекции реологических и метаболических нарушений.

### Материалы и методы

Методы озонотерапии и плазмафереза широко использовались нами в течение последних 3 лет для коррекции облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей II стадии в составе комплексного лечения у 186 пациентов. Детальному исследованию подверглись 62 пациента.

Все пациенты были распределены на четыре группы. В первой группе, состоящей из 15 пациентов (24,2 %), проводили только стандартную консервативную терапию (КТ), включавшую медикаментозное лечение (внутривенное (в/в) введение трентала по 5 мл в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, в течение 10 дней; в/в введение 1 % раство-

ра никотиновой кислоты, начиная с 2 мл, с ежедневным увеличением дозы на 2 мл до 10 мл, а затем с постепенным снижением дозы до 2 мл), физиотерапевтическое лечение (ДДТ на поясничную область или (и) на область голеностопных мышц; магнитотерапию на зону икроножных мышц). Пациенты второй группы (16 человек – 25,8 %) получали комплексное лечение, включавшее лечебный дискретный среднеобъемный плазмаферез (с экстракцией 30% объема циркулирующей плазмы) на фоне стандартной консервативной терапии (КТ+ПФ). В третьей группе у 16 больных (25,8%) в составе комплексной терапии проводилось парентеральное введение озона насыщенного физиологического раствора (КТ+ОФР). Четвертая группа (15 пациентов – 24,2%) на фоне стандартного консервативного лечения получала большую аутогеомоозонотерапию (КТ+БАТ). У пациентов, получающих методы озонотерапии, использовались следующие концентрации озона: при внутривенном введении озонированного физиологического раствора – 10-20 мг/л, при большой аутогеомоозонотерапии – 20-30 мг/л.

Распределение по полу и возрасту представлено в таблице 1. Средний возраст в исследуемых группах составил 67,9±3,8 года. Женщин было 17 (27,4%), мужчин – 45 (72,6%).

Таблица 1

### Распределение больных по возрасту и полу

Возрастные группы	Пол	КТ (группа 1)		КТ+ПФ (группа 2)		КТ+ОФР (группа 3)		КТ+БАТ (группа 4)		Итого	
		Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
60- 69 лет	м	6	40	7	43,7	7	43,7	5	33,3	25	40,3
	ж	-	-	1	6,3	1	6,3	1	6,7	3	4,8
70- 79 лет	м	5	33,3	3	18,8	4	-	4	26,7	16	25,8
	ж	1	6,7	2	12,5	1	6,3	2	13,3	6	9,7
80- 89 лет	м	3	20	-	-	-	-	1	6,7	4	6,5
	ж	-	-	3	18,8	3	18,8	2	13,3	8	12,9
Итого	м	14	93,3	10	62,5	11	68,8	10	66,7	45	72,6
	ж	1	6,7	6	37,5	5	31,2	5	33,3	17	27,4
Всего		15	100	16	100	16	100	15	100	62	100

Обследования проводились непосредственно до и после лечения. Всем больным выполняли общеклинические лабораторные исследования, а также исследование системы гемостаза: время свёртывания по Сухареву, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген. Для характеристики и оценки уровня перекисного окисления липидов в организме учитывался малоновый диальдегид (МДА), как конечный продукт окисления ненасыщенных жирных кислот. Активность антиоксидантной системы оценивалась по концентрации супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах и также по общей антиоксидантной активности (ОАО).

Исследование состояния перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты выявило, что до начала лечения концентрация МДА в первой группе была повышена до  $5,67 \pm 0,86$  мкмоль/л, во второй – до  $5,12 \pm 0,51$  мкмоль/л, в третьей и четвертой – данный показатель находился на верхней границе нормы –  $4,76 \pm 0,19$  и  $3,45 \pm 1,6$  мкмоль/л соответственно (рефе-

ренсные значения – 2,2-4,8 мкмоль/л). Кроме того, наблюдалось угнетение общей антиоксидантной активности до  $1,28 \pm 0,057$  ммоль/л в первой группе, до  $1,29 \pm 0,08$  ммоль/л – в третьей, до  $1,25 \pm 0,087$  ммоль/л – в четвертой, во второй группе данный показатель был на нижней границе нормы –  $1,32 \pm 0,024$  ммоль/л (референсные значения – 1,3-1,77 ммоль/л). Указанные изменения наблюдались на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты. Подобная тенденция отмечалась при определении супероксиддисмутазы. В первой группе наблюдалось снижение данного показателя до  $1045,33 \pm 67,53$  ед/г Нв, во второй – до  $1032 \pm 87,011$  ед/г Нв, в третьей – до  $1098 \pm 94,69$  ед/г Нв, в четвертой – до  $1056,6 \pm 104,58$  ед/г Нв (референсные показатели – 1092-1817 ед/г Нв). Изменения уровня глутатионпероксидазы наблюдали во второй группе до  $3908 \pm 72,05$  ед/л (при референсных значениях 4171-10881 ед/л), в остальных группах – в пределах нормальных показателей (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели перекисного окисления липидов у пациентов до и после лечения**

Показатели лечения	Исследуемые группы							
	КТ (группа 1)		КТ+ПФ (группа 2)		КТ+ОФР (группа 3)		КТ+БАТ (группа 4)	
	До	После	До	После	До	После	До	После
МДА мкмоль/л (2,2-4,8)	$5,67 \pm 0,86$	$5,5 \pm 0,79$	$5,12 \pm 0,51$	$3,4 \pm 0,76^*$	$4,76 \pm 0,19$	$3,31 \pm 0,71^*$	$3,45 \pm 1,6$	$2,7 \pm 1,42^*$
СОД в эритроцитах ед/г Нв (1092-1817)	$1045,3 \pm 67,53$	$1070 \pm 86,09$	$1032 \pm 87,01$	$1121,4 \pm 56,08$	$1098 \pm 94,69$	$1446 \pm 41,82$	$1056,6 \pm 104,58$	$1357,2 \pm 190,79$
ГП в эритроцитах ед/л (4171-10881)	$4129 \pm 173,91$	$4179 \pm 178,6$	$3908 \pm 72,05$	$4376 \pm 35,75$	$4172 \pm 28,34$	$6040 \pm 39,98^*$	$4056,8 \pm 118,84$	$5172,4 \pm 90,4^*$
ОАО ммоль/л (1,3-1,77)	$1,28 \pm 0,057$	$1,29 \pm 0,008$	$1,32 \pm 0,024$	$1,34 \pm 0,086$	$1,29 \pm 0,08$	$1,47 \pm 0,08^*$	$1,25 \pm 0,087$	$1,4 \pm 0,15^*$

\*достоверные значения по сравнению с исходными показателями (при  $p < 0,05$ ).

При исследовании системы гемостаза было установлено, что во всех группах время свёртывания по Сухареву находилось на нижних границах нормальных показателей:  $4,1 \pm 0,09$  мин в первой группе,  $3,59 \pm 0,46$  мин во второй,  $4,1 \pm 0,01$  мин в третьей и  $3,9 \pm 0,46$  мин в четвёртой (референсные значения – 3-5 мин). Средние значения ПТИ во всех случаях находились в пределах нормальных показателей. Концентрация фибриногена была повышена в первой группе до  $4,55 \pm 0,59$  г/л, во 2-й  $4,2 \pm 0,56$  г/л, в 3-й  $4,33 \pm 1,3$  г/л, в 4-й  $4,7 \pm 1,2$  г/л (референсные показатели – 1-4 г/л) (табл. 3).

После проведённого лечения повторно забирались образцы крови. При оценке влияния использованных методов лечения на показатели перекисного окисления липидов было установлено, что в первой группе после проведённой консервативной терапии произошло уменьшение показателей МАД на 2,8%, в третьей группе – на 30,46%, четвёртой – на 21,74%. Наиболее выраженное снижение МАД наблюдалось во второй группе – на 33,59%. Практически не отмечено нормализации показателей общей антиоксидантной активности (повышение на 0,8%) у пациентов первой группы. В группе, получавшей лечебный плазмаферез в составе комплексной терапии, наблюдалось увеличение параметров общей антиоксидантной активности

на 2,27%, в группе, получавшей большую аутогеомоонотерапию – на 10,71%. Наибольшее увеличение данного показателя выявлено в третьей группе, где пациентам проводилось внутривенное введение озонированного физиологического раствора – на 12,24%. При изучении активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы отметили, что после проведённой консервативной терапии произошло увеличение данных показателей на 2,37% и 1,19% соответственно, во второй группе – на 7,9% и 10,6%. Максимально произошло увеличение ферментов антиоксидантной защиты в третьей группе – на 24,07% и 30,93% и четвёртой – на 22,18% и 21,58% соответственно (табл. 2).

При исследовании показателей гемостаза в группе консервативной терапии было отмечено слабое влияние на следующие показатели: время свёртывания крови увеличилось на 0,49%, ПТИ снизился на 0,68%, уровень фибриногена уменьшился на 0,66%. Наибольшее увеличение времени свёртывания крови наблюдалось во второй группе на 10,4%, третьей – на 12,77%, четвёртой – на 18,75%. Отметили снижение показателей ПТИ второй группе на 13,28%, третьей – на 9,18%, четвёртой – на 0,42%. Уровень фибриногена максимально снизился во второй (на 9,52%) и третьей (на 9,9%) группах (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели системы гемостаза у пациентов до и после лечения**

Показатели лечения	Исследуемые группы							
	КТ (группа 1)		КТ+ПФ (группа 2)		ОФР (группа 3)		БАТ (группа 4)	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Время свёртывания Мин (3-5)	$4,1 \pm 0,09$	$4,12 \pm 0,28$	$3,59 \pm 0,98$	$4,1 \pm 0,14$	$4,1 \pm 0,01$	$4,7 \pm 0,81^*$	$3,9 \pm 0,46$	$4,8 \pm 0,49^*$
ПТИ % (90-105)	$92,63 \pm 33,79$	$92,00 \pm 28,28$	$93 \pm 12,7$	$80,65 \pm 9,5^*$	$96,67 \pm 15,81$	$87,8 \pm 14,46^*$	$103,4 \pm 14,17$	$94,75 \pm 12,27^*$
Фибрино-ген г/л (1-4)	$4,55 \pm 0,59$	$4,52 \pm 0,14$	$4,2 \pm 0,56$	$3,8 \pm 0,051^*$	$4,33 \pm 1,3$	$3,9 \pm 0,25$	$4,7 \pm 1,2$	$4,94 \pm 0,88$

\*достоверные значения по сравнению с исходными показателями (при  $p < 0,05$ ).

### Выводы

Таким образом, в результате проведённого исследования, было подтверждено, что у наблюдаемых нами пациентов с облитерирующим атеросклерозом II стадии отмечался выраженный оксидативный стресс, выражающийся в повышении показателей МАД, снижении общей антиоксидантной активности на фоне низких показателей ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза). Во всех исследуемых группах больных отмечалось повышение вязкости крови: снижение показателей времени свёртывания крови и повышения уровня фибриногена. Наиболее эффективной коррекции после проведения лечебного плазмафереза подвергался уровень продуктов перекисного окисления липидов (уменьшение МАД на 33,59%). В то же время, применение озонированного физиологического раствора обеспечивало наибольшую стимуляцию общей антиоксидантной активности (на 12,24%) за счёт активации глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы на 24,07% и 30,93% соответственно. При оценке эффективности воздействия на показатели гемостаза отмечено наиболее выраженное влияние плазмафереза на уровень ПТИ (снижение на 13,28%), метода БАТ – на время свёртывания (увеличение на 18,75%), ОФР на уровень фибриногена (уменьшение на 9,9%).

Учитывая полученные данные, можно утверждать, что применение лечебного плазмафереза и озонотерапии в составе комплексного лечения пациентов старших возрастных групп с облитерирующим атеросклерозом оказывает значительный эффект в коррекции нарушений процессов перекисного окисления липидов и гемокоагуляции, являясь обоснованием к дальнейшему изучению сочетанного применения данных методик у этой категории больных.

### Литература

1. Алёхина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты /

С.П. Алёхина, Т.Г. Щербатюк. – Н. Новгород: Изд-во «Литера», 2003. – 240 с.

2. Казанцев А.В. Диагностика прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза бедренно-подколенно-берцовой локализации / А.В. Казанцев, Е.А. Кормасов // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – №1. – С. 62-67.

3. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы / Р.Е. Калинин [и др.] // *Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. – 2014. – № 3. – С. 143-147.

4. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / Р.Е. Калинин [и др.] // *Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. – 2012. – № 1. – С. 42-45.

5. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия / А.Л. Костюченко. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 432 с.

6. Лазаренко В.А. Коррекция иммунометаболических нарушений у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза / В.А. Лазаренко // *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. – 2010. – №2. – С. 77-83.

7. Фармакологический профиль озона в процедурах большой аутогемоозонотерапии и внутривенной инфузии озонированного физиологического раствора / Е.И. Назаров [и др.] // *Вестн. физиотерапии и курортологии*. – 2012. – С. 6-9.

8. Степанов Н.Г. Качество жизни пациента и её продолжительность после ампутации / Н.Г. Степанов // *Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2004. – Т. 10, №4. – С. 13-14.

9. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий / И.А. Сучков [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2013. – № 2. – С. 12-19.