

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТРОМБОФЛЕБИТОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ОЗОНОТЕРАПИИ

УДК 616.147.3—002:612.014.464

Поступила 28.07.2011 г.



И.Н. Пиксин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии Медицинского института¹;
В.И. Махров, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института¹;
В.В. Махров, аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института¹;
С.И. Табунков, аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института¹;
С.П. Бякин, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института¹;
А.В. Щербаков, врач отделения сосудистой хирургии²;
Н.В. Романова, студентка Медицинского института¹;
А.В. Аверина, к.м.н., зав. отделением гравитационной хирургии²

¹Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

²Городская клиническая больница №4, Саранск

Цель исследования — изучить изменения системы гемостаза у больных острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей при использовании озонотерапии.

Материалы и методы. Обследовано 25 здоровых лиц и 65 пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, получавших традиционное лечение (группа сравнения) и традиционное лечение в сочетании с системной озонотерапией (основная группа). Определяли показатели гемокоагуляции и фибринолиза при поступлении пациентов в клинику и после проведенного лечения.

Заключение. Динамика показателей, характеризующих коагуляционные и фибринолитические свойства крови, свидетельствует о том, что у больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей после применения системной озонотерапии происходит более значительный сдвиг показателей гемостаза в сторону гипокоагуляции по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение. Выявленные изменения, по-видимому, обусловлены активацией кислородзависимых процессов в организме под влиянием озонотерапии, причем как во внутренних органах и тканях, синтезирующих факторы свертывания крови и фибринолиза, так и в области венозного тромбоза.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, система гемостаза, озонотерапия.

English

The change of hemostasis system in patients with thrombophlebitis of lower extremities deep veins in ozone therapy

I.N. Paksin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Surgery of the Medical Institute¹;
V.I. Makhrov, D.Med.Sc., Professor, the Department of Hospital Surgery of the Medical Institute¹;
V.V. Makhrov, Postgraduate, the Department of Hospital Surgery of the Medical Institute¹;
S.I. Tabunkov, Postgraduate, the Department of Hospital Surgery of the Medical Institute¹;
S.P. Byakin, D.Med.Sc., Professor, the Department of Hospital Surgery of the Medical Institute¹;
A.V. Stcherbakov, Physician, the Vascular Surgery Department²;
N.V. Romanova, Student, Medical Institute¹;
A.V. Averina, PhD, Head of the Gravity Surgery Department²

¹Mordovian State University named after N.P. Ogaryov, Saransk

²City Hospital No.4, Saransk

The aim of the investigation is to study the change of hemostasis system in patients with acute thrombophlebitis of deep veins of lower extremities using ozone therapy.

Materials and Methods. There have been examined 25 healthy people and 65 patients with acute thrombophlebitis of deep veins of lower extremities who had traditional treatment in combination with systemic ozone therapy (the main group). Indexes of clotting and fibrinolysis have been determined on admission and after the treatment.

Conclusion. The dynamics of indexes characterizing coagulation and fibrinolytic blood properties gives the evidence of the more considerable shift of hemostasis indexes towards incoagulability in patients with thrombophlebitis of deep veins of lower extremities after systemic ozone therapy compared to the patients with traditional treatment only. The changes revealed seem to be due to the activation of oxygen dependent processes in the body under the influence of ozone therapy, both in internal organs and tissues synthesizing blood coagulation factors and fibrinolysis and in the area of venous thrombosis.

Key words: thrombophlebitis of deep veins of lower extremities, hemostasis system, ozone therapy.

Для контактов: Махров Валерий Викторович, тел. моб. +7 927-187-52-88; e-mail: MVVmagvai@rambler.ru

Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей остается одной из причин неблагоприятных исходов у больных хирургического профиля [1, 2]. В последние годы отмечается неуклонный рост частоты тромботического поражения вен, что связано с общим старением населения, увеличением распространенности онкологических заболеваний, все более частым возникновением наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза, неконтролируемым приемом гормональных средств и ростом травматизма. В развитии коагулопатических состояний большую роль играют окисленные и недоокисленные жирные кислоты, образующиеся при гипероксидации липидов [3]. Распространенный тромбоз глубоких вен нижних конечностей в долгосрочной перспективе приводит к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью, вплоть до развития трофических язв, что существенно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов [4, 5].

Новые возможности в лечении острого тромбоза вен предоставляет использование медицинского озона, обладающего способностью нормализовать систему гемостаза и обмен веществ, улучшающего микроциркуляцию и реологические свойства крови [2, 6].

Цель исследования — изучить изменения системы гемостаза при озонотерапии у больных острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии Городской клинической больницы №4 г. Саранска с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, и 25 практически здоровых лиц без такого заболевания.

Женщин было 35 (53,8%), мужчин — 30 (46,2%). При этом в группе больных тромбозом бедренной и подколенной вен преобладали женщины, а в группе пациентов с тромбозом голени, напротив, — мужчины. Средний возраст женщин составил $55,0 \pm 4,5$ года, мужчин — $51,0 \pm 4,6$ года.

Сформировано три группы. В 1-ю группу ($n=25$) включены практически здоровые лица. Больные острым тромбозом методом простой рандомизации разделены на две группы: 2-я группа — сравнения ($n=50$) — пациенты с тромбозом подколенной вены и вен голени — 25, с тромбозом бедренной и подвздошных вен — 25, получавшие традиционное лечение: антикоагулянты (Гепарин в профилактических дозах), антиагреганты (Пентоксифиллин), ангиопротекторы и венотоники (Эскузан, Детралекс, Троксевазин), нестероидные противовоспалительные средства (Индометацин, Бутадион); 3-я группа — основная ($n=50$) — пациенты с тромбозом подколенной вены и вен голени — 8, с тромбозом бедренной и подвздошных вен — 7, получавшие наряду с традиционным лечением системную озонотерапию.

Насыщение 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия озоном производили на аппарате Medozons в течение 10 мин. Концентрация озона на выходе составляла 2500 мкг/л. Озонированный раствор хлорида натрия вводили больным внутривенно струйно, один раз в сутки, в течение пяти суток.

У всех пациентов определяли время кровотечения по Дьюку, время свертывания по Ли-Уайту, время рекальцификации обычной плазмы, толерантность плазмы к гепарину, каолиновое и каолин-кефалиновое время, про-

тромбиновое время с помощью общепринятых методов, фибриноген по Рутберг, а также время Хагеман-зависимого фибринолиза при поступлении пациента в клинику (фоновое обследование) и после проведенного лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев в статистическом пакете STADIA 7.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая, m — стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты и обсуждение. Как показали результаты фонового обследования, при остром тромбозе венозного русла возникают гемодинамические нарушения, приводящие к изменениям в системе гемо-, лимфоциркуляции. Причем в бедренной и подвздошных венах указанные изменения являются более выраженными, чем в венах голени и подколенных (табл. 1, 2).

Так, время кровотечения у пациентов с тромбозом вен голени и подколенной вены в группах сравнения и основной при фоновом обследовании было статистически значимо меньше аналогичного показателя у здоровых лиц. После традиционного лечения время кровотечения в группе сравнения возросло в 2,3 раза, в основной группе — в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми людьми, что свидетельствует о благотворном влиянии озонотерапии на функциональные показатели системы крови.

Значения времени свертывания у больных тромбозом вен голени и подколенной вены в процессе терапии также изменялись. Так, при поступлении время свертывания было короче в 1,37 и 1,6 раза ($p < 0,001$) соответственно у больных группы сравнения и основной в отличие от практически здоровых лиц. После соответствующего лечения в группе сравнения оно возросло в 2 раза ($p < 0,001$), а в основной — лишь в 1,5 раза ($p < 0,001$) относительно данных у практически здоровых людей (см. табл. 1).

При определении аналогичных показателей свертывающей системы у пациентов с тромбозом бедренной и подвздошных вен также отмечалась положительная динамика на фоне лечения озонированным физиологическим раствором (см. табл. 2). У данной категории больных время кровотечения при использовании традиционного лечения увеличилось в 2,16 раза ($p < 0,001$), тогда как при использовании озонотерапии — в 2,23 раза ($p < 0,001$). Время свертывания изменялось следующим образом: в группе сравнения при поступлении показатель был ниже в 1,57 раза ($p < 0,001$) по сравнению с практически здоровыми лицами, а после лечения увеличился в 1,6 раза ($p < 0,001$). В основной группе время свертывания при поступлении было меньше такового у здоровых лиц в 1,69 раза ($p < 0,001$), а после проведенной озонотерапии возросло в 1,7 раза ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов основной группы отмечается более выраженная положительная динамика, что, по-видимому, связано с депрессивным воздействием озона на агрегационную способность тромбоцитов [7].

При изучении изменения времени рекальцификации в группе с тромбозом глубоких вен голени и подколенной вены выявлено одинаковое его увеличение как при традиционном лечении, так и на фоне озонотерапии — в 1,23 раза ($p > 0,05$). Однако следует отметить, что диапазон нормальных значений времени рекальцификации — доста-

точно большой (от 60 до 120 с), что не всегда позволяет сделать обоснованные выводы о влиянии лечения на первую фазу свертывания крови. В связи с этим в последние годы с целью оценки изменений первой фазы свертывания крови принято использовать такие показатели, как каолиновое и каолин-кефалиновое время. Значения каолинового и каолин-кефалинового времени изменялись следующим образом: в группе сравнения — увеличение в 1,38 и 1,22 раза соответственно, а в основной группе — в 1,46 и 1,34 раза соответственно относительно аналогичных показателей у практически здоровых людей ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

При исследовании указанных показателей у больных тромбозом бедренной и подвздошных вен были получены следующие значения: время рекальцификации обычной плазмы в группе сравнения и основной группе после лечения возросло соответственно в 1,19 и 1,21 раза относительно показателей у практически здоровых людей ($p < 0,001$). Каолиновое и каолин-кефалиновое время после курса традиционного лечения соответственно увеличилось в 1,3 и 1,15 раза ($p < 0,001$). В основной группе (на фоне применения озонотерапии) каолиновое время возросло в 1,35 раза ($p < 0,001$), а каолин-кефалиновое время — в 1,31 раза ($p < 0,001$) относительно показателей у практически здоровых людей.

Толерантность плазмы к гепарину у больных тромбозом глубоких вен голени и подколенной вены на фоне традиционного лечения возросла в 1,3 раза ($p < 0,001$), а на фоне озонотерапии — в 1,34 раза ($p < 0,001$) относительно данных у практически здоровых лиц. У больных тромбозом бедренной и подвздошных вен данный показатель увеличился в 1,17 и 1,25 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Протромбиновое время у больных группы сравнения с тромбозом вен голени и подколенной вены возросло в 1,38 раза, а при тромбозе бедренной и подвздошных вен — в 1,34 раза ($p < 0,001$). В основной группе аналогичный показатель изменялся следующим образом: при тромбозе вен голени и подколенной вены отмечалось увеличение в 2,13 раза ($p < 0,001$), а при тромбозе бедренной и подвздошных вен — в 1,21 раза ($p < 0,001$). Данный эффект, по-видимому, обусловлен влиянием озонированного раствора на функциональные системы плазмы крови и связан с молекулярным ответом биоактивных веществ плазмы крови [7].

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у пациентов с тромбозом подколенной вены и вен голени ($M \pm m$)

Показатели	Практически здоровые люди	Группа сравнения		Основная группа	
		При поступлении	После лечения	При поступлении	После лечения
Время кровотечения по Дьюку, с	180,0±4,3	150,0±10,7 $p < 0,001$	420,0±12,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	147,0±12,8 $p < 0,001$	452,0±14,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Время свертывания по Ли-Уайту, с	330,0±5,2	240,0±16,0 $p < 0,001$	660,0±28,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	205,0±21,1 $p < 0,001$	513,0±26,0 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Время рекальцификации обычной плазмы, с	110,0±8,7	96,4±4,5 $p < 0,001$	135,3±8,1 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	90,0±4,8 $p < 0,001$	136,0±5,3 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Толерантность плазмы к гепарину, с	520,0±4,9	460,8±18,3 $p < 0,001$	677,8±3,8 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	406,0±17,2 $p < 0,001$	698,0±20,2 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Каолиновое время обычной плазмы, с	60,1±2,2	43,5±2,3 $p < 0,001$	83,4±3,1 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	41,5±4,1 $p < 0,001$	88,5±2,8 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Каолин-кефалиновое время, с	47,7±1,7	36,3±1,2 $p < 0,001$	58,4±1,8 $p < 0,001$ $p < 0,001$	36,9±0,9 $p < 0,001$	63,2±1,3 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Протромбиновое время, с	15,4±0,5	13,1±0,5 $p < 0,05$	21,4±0,9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	15,2±1,0 $p > 0,05$	32,2±0,8 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Фибриноген по Рутберг, г/л	3,3±0,4	4,3±0,4 $p < 0,001$	4,3±0,3 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	4,2±0,5 $p > 0,05$	4,4±0,4 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	12,0±0,4	18,2±0,3 $p < 0,001$	15,4±0,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	20,5±0,5 $p > 0,05$	14,3±0,6 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p — статистически значимые различия с практически здоровыми лицами; p_1 — до и после лечения; p_2 — в группе сравнения и основной после лечения.

Уровень фибриногена у пациентов с тромбозом подколенной вены и вен голени, а также с тромбозом бедренной и подвздошных вен существенно не изменялся как в группе сравнения, так и в основной группе, что, по-видимому, обусловлено защитной реакцией организма на повреждение вены в области тромба.

Изучение такого показателя, как время Хагеман-зависимого фибринолиза, выявило тенденцию к его снижению, причем более выраженную на фоне применения озонотерапии. Так, у больных острым тромбозом подколенной вены и вен голени этот показатель в группе сравнения на фоне лечения снизился с 18,2 до 15,4 мин ($p < 0,05$), а в основной группе — с 20,5 до 14,3 мин ($p < 0,001$). В группе больных острым тромбозом бедренной и подвздошных

Таблица 2

Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у пациентов с тромбофлебитом бедренной и подвздошных вен (M±m)

Показатели	Практически здоровые люди	Группа сравнения		Основная группа	
		При поступлении	После лечения	При поступлении	После лечения
Время кровотечения по Дьюку, с	180,0±4,3	120,0±17 p<0,001	390,0±24 p<0,001 p ₁ <0,001	130,1±14 p<0,001	402,0±16 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Время свертывания по Ли-Уайту, с	330,0±5,2	210,0±24,5 p<0,001	530,0±26,7 p<0,001 p ₁ <0,001	195,0±18,2 p<0,001	587,0±21,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Время рекальцификации обычной плазмы, с	110,0±8,7	91,5±3,6 p<0,001	131,3±7,4 p<0,001 p ₁ <0,001	80,2±5,1 p<0,001	134,0±3,3 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Толерантность плазмы к гепарину, с	520,0±4,9	430,7±17,4 p<0,001	610,3±8,1 p<0,001 p ₁ <0,001	399,0±18,7 p<0,001	650,0±20,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Каолиновое время обычной плазмы, с	60,1±2,2	39,4±1,9 p<0,001	78,3±2,8 p<0,001 p ₁ <0,001	42,1±1,1 p<0,001	81,0±1,8 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Каолин-кефалиновое время, с	47,7±1,7	34,5±1,4 p<0,001	55,1±1,1 p<0,001 p<0,001	28,1±2,1 p<0,001	62,0±1,7 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Протромбиновое время, с	15,4±0,5	12,3±0,4 p<0,05	20,7±0,7 p<0,001 p ₁ <0,001	11,0±0,5 p<0,001	18,7±0,9 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Фибриноген по Рутберг, г/л	3,3±0,4	4,7±0,7 p<0,001	4,8±0,4 p<0,05 p ₁ >0,05	4,4±0,7 p>0,05	4,7±0,9 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	12,0±0,4	20,7±0,2 p<0,001	15,6±0,4 p<0,05 p ₁ <0,05	18,7±0,4 p>0,05	14,8±0,7 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примечание: p — статистически значимые различия значений с практически здоровыми лицами; p₁ — до и после лечения; p₂ — в группе сравнения и основной после лечения.

вен на фоне традиционного лечения он уменьшился с 20,7 до 15,64 мин (p<0,05), а при применении озонотерапии — с 18,7 до 14,8 мин (p<0,001).

Заключение. Динамика показателей, характеризующих коагуляционные и фибринолитические свойства крови, свидетельствует о том, что у больных тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей после применения системной озонотерапии происходит более значительный сдвиг показателей гемостаза в сторону гипокоагуляции по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение. Выявленные изменения, по-видимому, обусловлены активацией кислородзависимых процессов в организме под влиянием озонотерапии, причем как во внутренних органах и тканях, синтезирующих факторы свертывания крови и фибринолиза, так и в области венозного тромбоза.

References

1. Bogachev V.Yu. *Hirurgia* 2006; 7: 35–37.
2. Pokrovskiy A.V. *Klinicheskaya angiologiya* [Clinical Angiology]. Moscow: Meditsina; 2004; 888 s.
3. Savel'ev V.S. *Flebologiya* [Phlebology]. Moscow: Meditsina; 2001.
4. Shval'b P.G., Kalinin R.E., Egorov A.A., Kachinskiy A.E. *Angiol Sosud Hir* 2004; 10(2): 81–83.
5. Vasyutkov V.Ya. *Ross Med Z* 1999; 13: 34–36.
6. Peretyagin S.P. *Materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. «Ozon v biologii i meditsine»* [Proceedings of All-Russian research and practice conference "Ozone in biology and medicine"]. Nizhny Novgorod; 1992; p. 2.
7. Maslennikov O.V., Andosov S.V., Gribkov I.A. et al. *Materialy I Ukraino-russkoy nauch.-prakt. konf. «Ozon v biologii i meditsine»* [Proceedings of I Ukraine-Russia research and practice conference "Ozone in biology and medicine"]. Odessa; 2003; p. 24–30.