

Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфриева

## ВЛИЯНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация, Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 1

Проанализирован результат лечения 40 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со степенью ишемии IIА-IIВ по классификации А. В. Покровского—Фонтейна, которые были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Больные 1-й группы (n = 20) получали курс базисной консервативной терапии, включающей в себя реологические, вазоактивные препараты, антикоагулянты и дезагреганты. Пациенты 2-й группы (n = 20) наряду с протоколом базисной терапии получали инфузии озонированного физиологического раствора. Группы сравнения были сопоставимы по нозологической форме заболевания, полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Установлено непосредственное влияние озонотерапии на усиление фибринолитической активности крови, антикоагулянтное звено гемостаза на фоне его применения. Выявлен стойкий гипокоагуляционный эффект во второй группе пациентов продолжительностью до 6 месяцев. Библиогр. 7. Табл. 5.

*Ключевые слова:* облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, система гемостаза, озонотерапия.

### INFLUENCE OF THE OZONIZED PHYSIOLOGICAL SOLUTION ON SYSTEM OF THE HEMOSTASIS AT THE OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF VESSELS OF THE LOWER EXTREMITIES

Y. S. Vinnik, S. S. Dunaevskaya, D. A. Antufrieva

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Jaseneckiy, 1, ul. Partizana Zheleznyzka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The result of treatment of 40 patients with the obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities with ischemia degree IIА-IIВ on A. V. Pokrovsky's classification — Fontaine which were divided into 2 groups depending on the carried-out therapy is analysed. Patients of the 1st group (n = 20) received a course of the basic conservative therapy including rheological, vazoaktivny preparations, anticoagulants and dezagregant. Patients of the 2nd group (n = 20) along with the protocol of basic therapy received infusions of the ozonized physiological solution. Groups of comparison were comparable in a nosological form of a disease, a sex, age, character of the accompanying pathology. Direct influence of an ozonoterapiya on strengthening of fibrinolitchesky activity of blood, antikoagulyantny link of a hemostasis against its application is established. The lasting hypocoagulative effect in the second group of patients, up to 6 months is revealed. Refs 7. Tables 5.

*Keywords:* the obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities, system of a hemostasis, ozonoterapiya.

### Введение

Высокая заболеваемость облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, ранняя инвалидизация, вследствие развития критической ишемии, обуславливает актуальность проблемы. По прогнозу заболевания неблагоприятными факторами являются: возраст старше 55 лет, продолжительность заболе-

вания более 5 лет, прогрессирующее течение заболевания, дисбаланс в липидном профиле, гипергомоцистеинемия [1, 2, 3, 4].

Основой лечения больных хроническим облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей является консервативная терапия, которая проводится в стационарных или амбулаторных условиях. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы как в области оперативного, так и консервативного лечения атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов, отдаленные результаты не имеют тенденции к улучшению, причем ведущей причиной этого является прогрессирующее атеросклеротическое процесса [5].

Поэтому одним из перспективных является метод озонотерапии, позволяющий улучшить микроциркуляцию, что проявляется в повышении градиентов перфузионного давления крови, оптимизации морфологической и ультраструктурной организации сосудистого русла, а также снижает вязкость крови. Таким образом, парентеральное введение озона способствует включению компенсаторных механизмов, направленных на ликвидацию нарушений гомеостаза [6].

Целью работы явилось определение эффективности применения озонотерапии, и влияния на систему гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 40 больных ОАСНК, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ на ст. Красноярск ОАО РЖД с 2014 по 2015 г., из них 36 мужчин (90%) и 4 женщины (10%). Средний возраст больных составил 69,6 лет, из них средний возраст женщин 74,5 лет, мужчин — 68,3 лет. Все больные были с ишемией ПА-ПВ степени согласно классификации Фонтейна—Покровского с мультиэтажным поражением артерий нижних конечностей.

В ходе динамического наблюдения больные были разделены на две группы: 1-я — 20 пациентов, получавших стандартную базовую терапию, 2-я — 20 пациентов, получавших на фоне базовой терапии озонированный физиологический раствор. Разделение на группы проводили случайным методом.

При обследовании пациентов были применены физикальные, лабораторные и инструментальные методы. При инструментальном методе всем больным выполнялась ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей и по показаниям компьютерная ангиография. Всем больным выполняли общеклинические лабораторные исследования. Были проведены исследования системы гемостаза: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), МНО (международное нормализованное отношение), фибриноген.

Базовая сосудистая терапия включала в себя: статины, препараты, улучшающие микроциркуляцию (трентал, пентоксифилин), спазмолитики (но-шпа), дезагреганты, витаминотерапию (витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, никотиновая кислота). Внутривенное введение озонированного физиологического раствора осуществляли по приоритетной методике, разработанной нижегородской школой озонотерапии [7]. Озонированный физиологический раствор вводили один раз в сутки в объеме 400 мл с концентрацией озона 4–7 мг/л.

Материал обработан статистически. Описательная статистика представлена в виде  $Me$  — медианы и 25 и 75 перцентилей. Значимость изменения исследуемых показателей оценивалась с помощью непараметрического  $U$  критерия Манна—Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программы Statistica for Windows 6.0 и программы SPSS Statistics V. 17.0. Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

### Результаты исследования

Оценивая уровень АЧТВ в зависимости от вида проводимой терапии, следует отметить, что данный показатель в 1-й группе составлял  $33,10 \pm 0,265$  сек., во 2-й группе —  $31,25 \pm 0,326$  сек. Это свидетельствует о нарушениях в коагуляционном звене гемостаза, склонности к гиперкоагуляции и тромбообразованию.

На фоне базовой терапии уровень АЧТВ существенно не изменялся и составлял на 10-е сутки  $34,72 \pm 0,580$  сек. Через 6 месяцев в контрольной группе уровень АЧТВ также составлял  $31,27 \pm 0,455$  сек. Во 2-й группе при применении озонированного физиологического раствора на 10-е сутки происходило менее выраженное удлинение АЧТВ ( $39,17 \pm 0,420$  сек.), чем в 1-й группе. Положительный эффект применения медицинского озона сохранялся в динамике  $36,52 \pm 0,535$  сек. (таблица 1).

Таблица 1. Динамика показателя АЧТВ у пациентов с высоким риском прогрессирующего течения атеросклероза на фоне проводимого лечения

Группы пациентов	При поступлении	При выписке (через 10 дней)	В динамике (через 6 месяцев)
1-я группа (n=20)	$33,10 \pm 0,265$	$34,72 \pm 0,580$	$31,27 \pm 0,455$
2-я группа (n=20)	$31,25 \pm 0,326$	$39,17 \pm 0,420$	$36,52 \pm 0,535$

\* — достоверное различие от показателя при поступлении ( $p \leq 0,05$ );

<sup>1</sup> — достоверное различие от показателя 1-й группы ( $p \leq 0,05$ ).

В контрольной группе ПВ на момент поступления составило  $13,94 \pm 1,762$  сек., во 2-й группе —  $13,82 \pm 1,191$  сек. На фоне базисной терапии ПВ не изменялось и составило на 10-е сутки —  $13,72 \pm 1,014$  сек., через 6 месяцев —  $13,65 \pm 1,368$  сек. Озонированный физиологический раствор активен в отношении как внутреннего, так и внешнего пути свертывания, во 2-й группе происходило удлинение исследуемого показателя на 10-е сутки до  $16,96 \pm 1,084$  сек., в динамике этот показатель не отличался от исходного и составлял  $14,05 \pm 1,260$  сек. (таблица 2).

Таблица 2. Динамика показателя ПВ у пациентов с высоким риском прогрессирующего течения атеросклероза на фоне проводимого лечения

Группы пациентов	При поступлении	При выписке (через 10 дней)	В динамике (через 6 месяцев)
1-я группа (n=20)	$13,94 \pm 1,762$	$13,72 \pm 1,014$	$13,65 \pm 1,368$
2-я группа (n=20)	$13,82 \pm 1,191$	$16,96 \pm 1,084^{*1}$	$14,05 \pm 1,260$

\* — достоверное различие от показателя при поступлении ( $p \leq 0,05$ );

<sup>1</sup> — достоверное различие от показателя 1-й группы ( $p \leq 0,05$ ).

В исследуемых группах пациентов отмечалось значимое укорочение ТВ в сравнении с показателем нормы. В группе контроля ТВ составило  $11,84 \pm 1,183$  сек., во 2-й группе —  $11,95 \pm 1,156$  сек. На фоне базисной терапии сохранялось укорочение ТВ, на 10-е сутки —  $12,08 \pm 1,234$  сек., через 6 месяцев —  $11,74 \pm 1,350$  сек. На фоне применения медицинского озона происходило менее выраженное удлинение ПВ, во 2-й группе на 10-е сутки этот показатель составлял  $14,32 \pm 1,230$  сек., в динамике этот показатель ( $12,75 \pm 1,075$  сек.) также не отличался от исходных значений (таблица 3).

**Таблица 3. Динамика показателя ТВ у пациентов с высоким риском прогрессирующего течения атеросклероза на фоне проводимого лечения**

Группы пациентов	При поступлении	При выписке (через 10 дней)	В динамике (через 6 месяцев)
1-я группа (n=20)	$11,84 \pm 1,183$	$12,08 \pm 1,234$	$11,74 \pm 1,350$
2-я группа (n=20)	$11,95 \pm 1,156$	$14,32 \pm 1,230^{*1}$	$12,75 \pm 1,075$

\* — достоверное различие от показателя при поступлении ( $p \leq 0,05$ );

<sup>1</sup> — достоверное различие от показателя 1-й группы ( $p \leq 0,05$ ).

Показатель МНО при поступлении находился в пределах нормальных значений и составлял для группы контроля  $0,93 \pm 0,034$ , для 2-й группы —  $0,84 \pm 0,069$ . Эти значения близки к нижней границе физиологической нормы и свидетельствовали о склонности к гиперкоагуляции и тромбообразованию. В группе контроля на фоне базисной терапии значимого изменения МНО не происходило, на 10-е сутки —  $1,05 \pm 0,056$ , в динамике —  $0,94 \pm 0,079$ . Во 2-й группе на фоне применения медицинского озона регистрировалось незначительное увеличение показателя на 10-е сутки —  $1,22 \pm 0,080$  и в динамике через 6 месяцев составляло  $0,99 \pm 0,066$  (таблица 4).

**Таблица 4. Динамика показателя МНО у пациентов с высоким риском прогрессирующего течения атеросклероза на фоне проводимого лечения**

Группы пациентов	При поступлении	При выписке (через 10 дней)	В динамике (через 6 месяцев)
1-я группа (n=20)	$0,93 \pm 0,034$	$1,05 \pm 0,056$	$0,94 \pm 0,079$
2-я группа (n=20)	$0,84 \pm 0,069$	$1,22 \pm 0,080^{*1}$	$0,99 \pm 0,066$

\* — достоверное различие от показателя при поступлении ( $p \leq 0,05$ );

<sup>1</sup> — достоверное различие от показателя 1-й группы ( $p \leq 0,05$ ).

Коагулограмма пациентов с облитерирующим атеросклерозом характеризовалась повышением уровня фибриногена, в контрольной группе при поступлении —  $4,96 \pm 0,525$  г/л, во 2-й группе —  $4,79 \pm 0,942$  г/л. В контрольной группе на фоне базисной терапии уровень фибриногена оставался неизменным и составлял на 10-е сутки  $4,77 \pm 0,633$  г/л, в динамике через 6 месяцев —  $4,82 \pm 0,458$  г/л. При применении медицинского озона во 2-й группе на 10-е сутки уровень фибриногена составлял  $3,08 \pm 0,640$  г/л, в динамике —  $4,08 \pm 0,745$  г/л, что несколько ниже, чем исходные значения (таблица 5).

Таблица 5. Динамика показателя фибриногена у пациентов с высоким риском прогрессирующего течения атеросклероза на фоне проводимого лечения

Группы пациентов	При поступлении	При выписке (через 10 дней)	В динамике (через 6 месяцев)
1-я группа (n=20)	4,96 ± 0,525	4,77 ± 0,633	4,82 ± 0,458
2-я группа (n=20)	4,79 ± 0,942	3,08 ± 0,640 <sup>*1</sup>	4,08 ± 0,745

\* — достоверное различие от показателя при поступлении ( $p \leq 0,05$ );

<sup>1</sup> — достоверное различие от показателя 1-й группы ( $p \leq 0,05$ ).

## Обсуждение

Проведенное комплексное лечение с использованием озонированного физиологического раствора у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей благотворно сказывается на улучшении показателей гемокоагуляции. Эти показатели более выражены у больных во 2-й группе, где эффект от проведенной терапии сохраняется до 6 месяцев. Безопасность и эффективность применения озонотерапии позволяют рекомендовать ее для применения в комплексной терапии хронической ишемии нижних конечностей.

Обосновано комплексное применение озонированного физиологического раствора, который обладает метаболическим эффектом и потенцирует действие антикоагулянтов. Сочетанное применение является профилактикой тромбообразования, улучшает реологические свойства крови и эффект лечения.

## Литература

1. Подрезенко Е. С., Дунаевская С. С. Особенности показателей липидного профиля у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Врач-аспирант. 2014. Т. 66, № 5. С. 96–100.
2. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50. С. 24–29.
3. Суковатых Б. С., Князев В. В. Прогнозирование развития критической ишемии у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. 2008. № 3. С. 45–49.
4. Grundy S. M., Cleeman, Merz C. N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 227–239.
5. Кошкин В. М. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей // Клиническая фармакология и терапия. 2005. № 4. С. 72–75.
6. Гульман М. И., Винник Ю. С., Якимов С. В., Миллер С. В., Анишина О. В., Каранетян Г. Э., Дунаевская С. С. Применение озона в хирургической клинике // Сибирское медицинское обозрение. 2003. № 4 (29). С. 84–86.
7. Перетягин С. П., Конторищикова К. Н., Мартусевич А. А. Оценка эффекта различных доз озона на процессы липопероксидации и кислородобеспечение крови in vitro // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 101–104.

## Reference

1. Podrezenko E. S., Dunaevskaja S. S. Osobennosti pokazatelej lipidnogo profilja u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom sudosov nizhnih konechnostej [Characteristics of lipid profile indices of patients with atherosclerosis obliterans of lower extremities' vessels]. *Vrach-aspir.* [Doctor-graduate student], 2014, vol. 66, no. 5, pp. 96–100. (In Russian)

2. Bondar' I. A., Klimontov V. V. Gipergomocisteinemija: faktor riska sosudistyh oslozhnenij saharnogo diabeta [Hyperhomocysteinemia: risk factor vascular complications of diabetes]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology], 2004, vol. 50, pp. 24–29. (In Russian)

3. Sukovatyh B. S., Knjazev V. V. Prognozirovanie razvitiya kriticheskoj ishemii u bol'nyh hronicheskimi obliterirujushhimi zabojevanijami arterij nizhnih konechnostej [Prognostication of development critical ischemia of f patients with chronic obliterans of lower extremities' arteries]. *Hirurgija* [Surgery], 2008, no. 3, pp. 45–49. (In Russian)

4. Grundy S. M., Cleeman, Merz C. N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, 2004, vol. 110, pp. 227–239.

5. Koshkin V. M. Obliterirujushhij ateroskleroz nizhnih konechnostej [Atherosclerosis obliterans of lower extremities]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* [Clinical pharmacology and therapy], 2005, no. 4, pp. 72–75. (In Russian)

6. Gul'man M. I., Vinnik Ju. S., Jakimov S. V., Miller S. V., Anishina O. V., Karapetjan G. Je., Dunaevskaja S. S. Primenenie ozona v hirurgicheskoj klinike [Application of ozone at surgical clinic]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian medical review], 2003, no. 4 (29), pp. 84–86. (In Russian)

7. Peretjagin S. P., Kontorshhikova K. N., Martusevich A. A. Ocenka jeffekta razlichnyh doz ozona na processy lipoperoksidacii i kislorodobespechenie krovi in vitro [Estimation of effect different ozone doses on processes of lipoheroxidation and oxygenation blood in vitro]. *Medicinskij al'manah* [Medical almanac], 2012, no. 2, pp. 101–104. (In Russian)

Статья поступила в редакцию 28 января 2016 г.

Контактная информация:

*Винник Юрий Семенович* — доктор медицинских наук, профессор; yuvinnik@yandex.ru

*Дунаевская Светлана Сергеевна* — доктор медицинских наук, профессор;

Vikto-potapenk@yandex.ru

*Антюфриева Дарья Александровна* — аспирант; silentium-fox@mail.ru

*Vinnik Yuriy S.* — PhD, Professor; yuvinnik@yandex.ru

*Dunaevskaya Svetlana S.* — PhD, Professor; Vikto-potapenk@yandex.ru

*Antufrieva Daria A.* — post graduate student; silentium-fox@mail.ru