

На правах рукописи

Максаев Денис Алексеевич

**Состояние перекисного окисления липидов и варианты
антиоксидантной терапии при вторичной лимфедеме нижних
конечностей**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Сапелкин Сергей Викторович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии

Максимов Александр Владимирович - доктор медицинских наук, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, доцент кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в «__» часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Мжаванадзе Н.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Лимфедема – хроническое, полиэтиологическое, врожденное или приобретенное заболевание, характеризующееся стойким прогрессирующим отеком, за счет скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве подкожно-жировой клетчатки, вследствие нарушения лимфооттока (Покровский А.В., Коспанов Н.А., Макарова В.С., Фионик О.В. Aspelund, A., Grada A.A., Mendez U., Michael J.W.).

По эпидемиологическим данным в общей структуре сосудистой патологии лимфедема занимает около 12 % пациентов (Каторкин С.Е., Покровский А.В.). По данным ВОЗ, в мире около 300 млн человек страдают различными формами лимфедемы. У 30 млн выявляют вторичную форму лимфедемы, обусловленную приобретенными органическими и функциональными нарушениями лимфооттока (Бадтиева В.А., Foldi M., Фионик О.В.). Примерно, у каждого десятого, обратившегося к врачу пациента с жалобами на отек нижних конечностей, выявляется лимфедема (Золотухин, И.А.). В РФ статистические данные по заболеваемости отсутствуют, но отталкиваясь от данных ВОЗ, авторы полагают, что число больных в нашей стране составляет порядка 10 млн человек (Мышенцев, П.Н.). Заболеванию подвержены преимущественно женщины молодого и среднего возраста (Бадтиева В.А., Foldi M.). По статистике 96% всех пациентов – это люди до 65 лет, осуществляющие трудовую деятельность. Резистентная к терапии лимфедема и ее осложнения приводят к снижению качества жизни больных, ухудшается их психоэмоциональное состояние, приводя к беспокойству, эмоциональному дистрессу, нарушению образа тела и ограничению в повседневной деятельности, что в свою очередь, определяет социальную значимость настоящего вопроса (Андрианов О.В., Бадтиева В.А., Бувальцев В.И., Калинин Р.Е., Повещенко А.Ф., Grada A.A., Greene A.K., Stollendorf D.P., Tretbar L.L.).

В последние несколько лет наблюдается тенденция к росту заболеваемости лимфедемой, а характер течения этого заболевания приобретает неуклонно-

прогрессирующий, пациентам требуется пожизненное лечение (Бадтиева В.А., Rockson S.G.). Учитывая это приобретает актуальность проблема современного и результативного лечения нарушений лимфооттока. Имеющиеся в арсенале средства для лечения пациентов с лимфатическими отеками не представляются достаточными. Применение хирургических методов лечения устраняет нарушение лимфооттока по магистральным лимфатическим сосудам, но это далеко не всегда позволяет добиться стойкой регрессии отека и предупредить прогрессирование заболевания и развитие осложнений (Абалмасов К.Г.). Многочисленные, постоянно дополняющиеся методики консервативного лечения также не всегда дают успешного результата (Фионик О.В.).

В настоящее время внимание исследователей уделено ФСЭ при развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и при лимфедеме. Однако до конца остается не ясным, каким образом изменяется ФСЭ лимфатических сосудов при патологии, мало освещен вопрос функциональной диагностики эндотелиальной дисфункции при патологии лимфатической системы (Калинин Р.Е., Петухов, В.А., Шляхтунов Е.А, Pereira De Godoy J. M.).

Роль препарата МОФФ, относящегося к группе биофлавоноидов, активно применяемого лимфологами, но согласно рекомендациям Международного общества лимфологов его роль в лечении лимфедемы не определена (Executive Committee).

Важность изучения принципов патогенетической коррекции с целью разработки методов фармакотерапии лимфатических отеков в настоящее время является крайне актуальным. Требуется изучение обоснованных подходов коррекции патогенетических механизмов, основанных на доказательной медицине, прямо или опосредованно, влияющих на патогенез лимфедемы (Joseph W.J.).

Таким образом, современное состояние проблемы оказания медицинской помощи пациентам с лимфатическими отеками нижних конечностей диктует необходимость дальнейшего детального изучения современных аспектов этиопатогенеза развития и прогрессирования вторичной лимфедемы и на основе

этих данных создания комплексных программ терапии пациентов с данной патологией для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей, совершенствование диагностики и прогнозирования течения заболевания с позиции оценки функционального состояния эндотелия.

Задачи исследования

1. Оценить содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и основных показателей ферментативного звена антиоксидантной системы у пациентов с лимфедемой нижних конечностей и здоровых лиц;
2. Изучить изменения уровня продукта ПОЛ и основных показателей ферментативного звена антиоксидантной системы на фоне антиоксидантной терапии у пациентов с лимфедемой нижних конечностей;
3. Оценить корреляционную связь между уровнем биохимических маркеров функционального состояния эндотелия (ФСЭ) и объективным статусом пациента с лимфедемой нижних конечностей;
4. Оценить клиническую эффективность антиоксидантных, эндотелиотропных лекарственных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции;
5. Изучить качество жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей, динамику показателей качества жизни на фоне различных вариантов консервативного лечения.

Научная новизна

Впервые разработан «Способ коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей» (Патент №2720815 от 13.05.2020 г.).

Произведена комплексная оценка функционального состояния эндотелия посредством количественного определения продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и основных показателей ферментативного

звена антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей.

Произведено сравнение уровня биохимических показателей функционального состояния эндотелия – малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, -SH- (небелковых тиолов) у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей и здоровых лиц.

Произведена оценка динамики показателей функционального состояния эндотелия - малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в различные сроки после начала консервативного лечения вторичной лимфедемы.

Изучены эндотелитропный, антиоксидантный эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при вторичной лимфедеме нижних конечностей.

Теоретическая значимость работы

Изучение изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов и показателей ферментативного звена антиоксидантной системы позволило расширить представления о некоторых патогенетических звеньях развития и прогрессирования вторичной лимфедемы.

Результаты позволили оценить роль эндотелиальной дисфункции при лимфедеме как универсальной неспецифической основы, лежащей в основе развития и прогрессирования заболевания, что в практической деятельности находит своё применение в лечении и профилактике.

Практическая значимость работы

Показано значение, необходимость и целесообразность применения МОФФ и Витамина Е у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей, с позиции антиоксидантного влияния и коррекции ФСЭ.

Отражено значение МОФФ, в частности его лимфодренажного, противоотечного, эндотелитропного и антиоксидантного эффектов, влияния на

качество жизни в отношении пациентов с приобретенной лимфатической патологией нижних конечностей.

Изучена динамика качества жизни у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей при различных видах консервативного лечения в различные сроки наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и показателей ферментативного звена антиоксидантной системы является важным звеном в развитии и прогрессировании лимфедемы, и их первостепенная коррекция лежит в основе повышения эффективности лечения больных с данной патологией.

2. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей расширяет фундаментальные представления о патогенезе изучаемого заболевания и вносит вклад в развитие лимфотропного антиоксидантного направления в лечении лимфедемы, которое можно добавить к систематическим консервативным методам в терапии этого заболевания.

3. На фоне комплексной терапии препаратом МОФФ и применении эластической компрессии отмечается уменьшение объема конечности на всех уровнях через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения (н/3 голени (-10,6%), с/3 голени (-4,78%), в/3 голени (-5,99%), через 1 месяц наблюдается увеличение следующих показателей функционального состояния эндотелия – супероксиддисмутаза (+23,53%), глутатионпероксидаза (+61,3%), каталаза (+33,3%), увеличиваются следующие показатели качества жизни (по опроснику SF-36) – ролевое физическое функционирование (RP) (+111,16%), интенсивность боли (BP) (+42,16%), общее здоровье (GH) (+27,22%), жизнеспособность (VT) (+48,62%), социальное функционирование (SF) (+33,96%), психическое здоровье (MH) (+32,06%).

4. На фоне комплексной терапии Витамином Е и применении эластической компрессии объем конечности в нижней трети голени уменьшается через 1 и 3 месяца от начала лечения (-3,7%), через 3 месяца уменьшается уровень СОД (-

28,57% от исходного) и повышается ГП (+89,9% от показателя через 1 мес.), увеличиваются следующие показатели качества жизни (по опроснику SF-36) – интенсивность боли (BP) (+15,79%), общее здоровье (GH) (+16,45%), жизнеспособность (VT) (+11,7%), ролевое эмоциональное функционирование (RE) (+17,54%), психическое здоровье (MH) (+9,29%).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных выводов обеспечена проработкой литературы по теме диссертации и достаточным объемом клинического исследования. В работе освещен каждый этап исследования, приведены все полученные данные.

Основные результаты доложены и обсуждены на «II Санкт-Петербургском Лимфологическом форуме. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» (10-11.10.2019 года); «XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов» (10-13.11.2019 года); «12-й Санкт-Петербургском Венозном Форуме (Рождественские встречи)» (28-30.11.2019 года); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета (20.12.2019 года); VI Съезде хирургов юга России с международным участием, посвященном 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко (4-5.10.2019 года); V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (10-11.11.2019 года); XXIX World Congress IUA (23-27.04.2020 года); 8-й международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2020» (25-26.09.2020 года); VI Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение» (28-29.10.2020 года); XXVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (8-11.12.2020 года);

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ГК БСМП, отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОККД, Областной консультативно-диспансерной поликлиники ГБУ РО ОККД, в учебную работу кафедры сердечно-сосудистой,

рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и диаграммами, 21 таблицей. Список литературы содержит 91 отечественных и 137 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., проф. Р.Е. Калинин). По дизайну исследование организовано как рандомизированное, открытое, проспективное в параллельных группах пациентов.

Всем участникам исследования для подтверждения диагноза выполнялся тщательный сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование, измерение окружности пораженной конечности на разных уровнях, общеклинические и специальные методы исследования, ультразвуковое ангиосканирование,

ультразвуковое исследование мягких тканей конечности и лимфатических узлов. Для оценки качества жизни использовали опросник MOS SF-36 (русскоязычная версия).

Критерии включения в исследование: вторичная лимфедема нижних конечностей II стадии по M. Foeldi.

Критериями невключения в исследование служили: хронические заболевания вен, трофические поражения кожи нижних конечностей, венозные тромбозы, тромбозы, хронические заболевания артерий нижних конечностей, инфекционное заболевание в анамнезе в течение 3 месяцев до включения в исследование, сахарный диабет, декомпенсированная сердечная, почечная, легочная недостаточность, активный рак или период ремиссии менее 5 лет, беременность или кормление грудью у женщин.

90 пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей II стадии по M. Foeldi, удовлетворяющих критериям включения, проходили процедуру рандомизации методом конвертов, после которой были разделены на 3 группы исследования. Период наблюдения составил 3 месяца.

1 группа пациентов (n=30) получала на протяжении трех месяцев консервативную терапию (эластическая компрессия 3 класса и препарат с антиоксидантной активностью (Витамин E) - 400 МЕ/сут).

2 группа пациентов (n=30) получала на протяжении трех месяцев наблюдения консервативную терапию (эластическая компрессия 3 класса и препарат с антиоксидантной эндотелиотропной активностью – микронизированная очищенная флавоноидная фракция - 1000 мг/сут).

3 группа пациентов (n=30) получала на протяжении трех месяцев только компрессионную терапию (эластическая компрессия 3 класса).

4 группа участников исследования (n=30) - практически здоровые добровольцы, без анамнеза и клинических данных о наличии патологии лимфатической системы. Схема терапии представлена на Рисунке 1.

Согласно протоколу исследования всем пациентам с вторичной лимфедемой нижних конечностей (1,2,3 группы) осуществлялся забор

периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца после начала наблюдения для определения биохимических показателей функционального состояния эндотелия. К биохимическим маркерам ФСЭ относятся конечный продукт ПОЛ – МДА и показатели ферментативного звена антиоксидантной системы – СОД, ГП, КАТ, также восстановленные небелковые тиолы (-SH-группы). У практически здоровых добровольцев (4 группа) забор периферической венозной крови осуществлялся однократно на момент включения в исследование.

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения данных определялся по критерию Шапиро-Уилка ($p > 0,05$). При нормальном распределении средние значения представлялись средним арифметическим и стандартным отклонением – $M \pm \sigma$. Оценка двух связанных и несвязанных совокупностей производилась с использованием t-критерия Стьюдента. Для исследования статистической значимости показателей более двух групп, имеющих нормальное распределение, использовали тест ANOVA, критерий Ньюмена-Кейсла. Корреляционный анализ при нормальном распределении осуществлялся по методике Пирсона. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом – $Me (Q1-Q3)$. Оценка двух связанных совокупностей определялась по критерию Уилкоксона. Для оценки значимости различий более двух групп при распределении данных, которое отличается от нормального, использовали тест Фридмана для связанных совокупностей и тест Краскела-Уоллиса для несвязанных совокупностей. Критический уровень статистической значимости различия сравниваемых показателей принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей

При сравнении концентрации биохимических маркеров ФСЭ у практически здоровых добровольцев и больных с вторичной лимфедемой нижних конечностей до лечения значимо ниже оказались три показателя у добровольцев - ГП, КАТ, МДА, значимо выше - восстановленные небелковые тиолы (-SH-), таблица 1.

Таблица 1 - Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у практически здоровых добровольцев и пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на момент включения в исследование

| № п/п | Показатель | Добровольцы (n=30) M±σ | Пациенты с вторичной лимфедемой нижних конечностей (n=90) M±σ | p |
|-------|------------------------------|---------------------------|--|--------|
| 1 | Супероксиддисмутаза (ЕД/мл) | 0,03±0,005 | 0,03±0,009 | ≥0,05 |
| 2 | Глутатионпероксидаза (нг/мл) | 4,28±1,38 | 37,16±23 | ≤0,001 |
| 3 | Каталаза (нг/мл) | 0,073±0,037 | 0,38±0,11 | ≤0,001 |
| 4 | Малоновый диальдегид (нг/мл) | 229,5±6,8 | 368,32±10,57 | ≤0,001 |
| 5 | -SH- (небелковые) мкмоль/мл | 0,35±0,12 | 0,12±0,02 | ≤0,001 |

1 группа

При сравнении исследуемых показателей в группе пациентов №1, получавших витамин Е и эластическую компрессию 3 класса за весь период наблюдения значимыми были только различия в уровне ГП и СОД.

Через 3 месяца уровень СОД значимо уменьшился на 28,57% ($p \leq 0,05$) от исходного показателя. Также имела место значимая разница 24,24% ($p \leq 0,05$) между уровнем СОД в конце терапии в сравнении с уровнем СОД через 1 месяц.

Значимо увеличивается уровень ГП в конце терапии на 89,9% ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателем через 1 месяц от начала лечения. Также имеет место

значимая разница ($p \leq 0,05$) между содержанием ГП исходно и в конце периода наблюдения.

Обобщенные данные по динамике биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 1-й группы в разные сроки от начала лечения представлены в таблице №2.

Таблица 2 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 1-й группы в разные сроки от начала лечения

| Показатель | Показатель на момент включения (V0) M±σ | Показатель через 1 месяц (V1) M±σ | Показатель через 3 месяца (V2) M±σ | p V0 - V1 | p V0 - V2 | p V1 - V2 |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Малоновый диальдегид (нг/мл) | 268,68±65,10 | 279,74±67,30 | 290,79±61,30 | ≥0,05 | ≥0,05 | ≥0,05 |
| Глутатион-пероксидаза (нг/мл) | 14,28±13,35 | 11,99±7,58 | 22,77±17,07 | ≥0,05 | ≤0,05 | ≤0,05 |
| Каталаза (нг/мл) | 0,21±0,21 | 0,19±0,16 | 0,19±0,12 | ≥0,05 | ≥0,05 | ≥0,05 |
| Супероксид-дисмутаза (ЕД/мл) | 0,035±0,01 | 0,033±0,01 | 0,025±0,01 | ≥0,05 | ≤0,05 | ≤0,05 |

2 группа

По результатам исследования во 2-й группе пациентов, получавших МОФФ и эластическую компрессию за весь период наблюдения значимыми были только различия в уровне ГП, КАТ, СОД.

В процессе терапии МОФФ отмечается значимый прирост концентрации ГП через 1 месяц от начала приема препарата на 61,3% ($p \leq 0,001$) по сравнению с исходным уровнем.

Уровень КАТ через 1 месяц от начала исследования имел тенденцию к увеличению на 33,3% от исходного уровня ($p \leq 0,001$). Также имело место статистически значимое увеличение уровня КАТ между исходным значением и уровнем фермента через 3 месяца ($p \leq 0,001$).

На фоне терапии через 1 месяц уровень СОД статистически значимо ($p \leq 0,05$) увеличился на 23,53%.

Обобщенные данные по динамике биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 2-й группы в разные сроки от начала лечения представлены в таблице №3.

Таблица 3 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 2-й группы исследования в разные сроки от начала лечения

| Показатель | Показатель на момент включения (V0) M±σ | Показатель через 1 месяц (V1) M±σ | Показатель через 3 месяца (V2) M±σ | p V0 – V1 | p V0 – V2 | p V1- V2 |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Малоновый диальдегид (нг/мл) | 368,56±1,88 | 365,1±10,7 | 368,2±2,72 | ≥0,05 | ≥0,05 | ≥0,05 |
| Глутатион-пероксидаза (нг/мл) | 45,34±16,86 | 73,14±8,36 | 69,85±7,21 | ≤0,001 | ≥0,05 | ≥0,05 |
| Каталаза (нг/мл) | 0,369±0,047 | 0,492±0,128 | 0,470±0,052 | ≤0,001 | ≤0,001 | ≥0,05 |
| Супероксид-дисмутаза (ЕД/мл) | 0,034±0,007 | 0,042±0,009 | 0,035±0,002 | ≤0,05 | ≥0,05 | ≤0,01 |

3 группа

В 3-й группе у пациентов, применявших в своем лечении только эластическую компрессию (гольфы 3 класса компрессии) значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия между визитами не было получено.

При сравнении концентрации показателей ФСЭ пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп к концу периода наблюдения было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения (2-я группа) по сравнению с только компрессионной терапией (3-я группа) и применением витамина Е с эластической компрессией (1-я группа). У пациентов 2-й группы в сравнении с 3-й группой были значимо выше СОД ($p \leq 0,05$), ГП ($p \leq 0,001$), МДА ($p \leq 0,001$), КАТ ($p \leq 0,001$). Все 4 показателя ФСЭ были значимо выше у пациентов 2-й группы через 3 месяца от начала исследования в сравнении с 1-й группой - СОД ($p \leq 0,05$), ГП ($p \leq 0,01$), МДА ($p \leq 0,001$), КАТ ($p \leq 0,001$).

Динамика отека и показатели функционального состояния эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей

1 группа

У пациентов 1-й группы исследования, получавших витамин Е и эластическую компрессию 3 класса, отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности в нижней трети голени через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом конечности на момент включения в исследование с 27,0 (26,0-30,0) см до 26,0 (25,5-28,5) см.

Значимых различий в окружности пораженной конечности в средней и верхней трети голени между визитами не было получено.

2 группа

У пациентов 2-й группы исследования, получавших МОФФ и эластическую компрессию 3 класса, отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности на всех уровнях через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом конечности на момент включения в исследование.

Окружность в нижней трети голени пациентов 2 группы через 1 месяц использования препарата МОФФ и эластической компрессии уменьшилась на 8,15% ($p \leq 0,001$), к концу лечения уменьшилась на 10,6% ($p \leq 0,001$) в сравнении с окружностью голени до лечения.

В средней трети голени через 1 месяц лечения отек уменьшился на 3,15% ($p \leq 0,001$), через 3 месяца от начала лечения уменьшился на 4,78% ($p \leq 0,001$) в сравнении с отеком до включения в исследование.

В верхней трети голени через 1 месяц отек уменьшился на 4,08% ($p \leq 0,001$), к концу терапии отек уменьшился на 5,99% ($p \leq 0,001$) в сравнении с отеком до лечения.

Динамика изменения окружности пораженной конечности у пациентов 2-й группы на разных сроках исследования представлена в Табл. 4

У пациентов 2-й группы была выявлена умеренная обратная корреляция ($r=-0,45$) между показателем СОД через 3 месяца от начала лечения и окружностью голени в нижней трети в конце лечения.

Таблица 4 – Динамика окружности пораженной конечности на разных уровнях у пациентов 2-й группы

| Уровень голени | Окружность (см) | | | p V0-V1 | p V0-V3 |
|----------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|---------|
| | Начало исследования (V0) M±σ | Через 1 мес. (V1) M±σ | Через 3 мес. (V2) M±σ | | |
| Нижняя 1/3 | 29,81± 4,83 | 27,38±3,08 | 26,65±2,92 | ≤0,001 | ≤0,001 |
| Средняя 1/3 | 43,72±5,21 | 42,34±4,96 | 41,63±4,9 | ≤0,001 | ≤0,001 |
| Верхняя 1/3 | 45,06±5,13 | 43,22±5,02 | 42,36±4,67 | ≤0,001 | ≤0,001 |

* - критический уровень значимости различия сравниваемых показателей $p<0,05$.

3 группа

В 3-й группе у пациентов, применявших в своем лечении изолированно эластическую компрессию (гольфы 3 класса) значимых различий в окружности пораженной конечности на разных уровнях голени между визитами не было получено.

При сравнении окружности пораженной конечности на разных уровнях голени пациентов 1-й и 2-й групп через 3 месяца после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического и компрессионного лечения (2-я группа) по сравнению с только компрессионной терапией (3-я группа). Окружность голени в нижней трети была значимо больше ($\leq 0,05$) в группе №2 к концу наблюдения ($29,68\pm 4,67$ см) в сравнении с группой №1 ($26,65\pm 2,92$ см).

Качество жизни у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей

Результаты сравнения качества жизни больных вторичной лимфедемой и практически здоровых добровольцев свидетельствуют о существенном

снижении показателей качества жизни у первых. Значимыми были различия в следующих показателях – физическое функционирование (PF), ($p \leq 0,001$), ролевое физическое функционирование (RP), ($p \leq 0,001$), интенсивность боли (BP), ($p \leq 0,001$), общее здоровье (GH), ($p \leq 0,001$), жизнеспособность (VT), ($p \leq 0,001$), психическое здоровье (MH), ($p \leq 0,001$). (Таб. 5)

Таблица 5 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей и здоровых группы контроля до лечения

| Показатель SF-36 | Все больные (n=90) (M±σ) | 1-я группа (n=30) (M±σ) | 2-я группа (n=30) (M±σ) | 3-я группа (n=30) (M±σ) | 4-я группа (n=30) (M±σ) | p все больные vs 4 гр |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Физическое функционирование (PF) | 61,87±19,55 | 60,86±22,52 | 61,9±18,3 | 62,8±18,25 | 96,57±3,23 | ≤0,001 |
| Ролевое физическое функционирование (RP) | 48,52±35,92 | 53,45±39,37 | 45,87±34,53 | 46,4±34,49 | 78,33±26,86 | ≤0,001 |
| Интенсивность боли (BP) | 54,69±16,61 | 62,00±22,46 | 50,67±11,63 | 51,63±11,6 | 75,33±23,79 | ≤0,001 |
| Общее здоровье (GH) | 50,79±13,79 | 51,97±15,20 | 49,93±13,42 | 50,53±13,1 | 71,23±15,78 | ≤0,001 |
| Жизнеспособность (VT) | 47,91±10,49 | 48,62±14,01 | 47,1±8,47 | 48,03±8,46 | 63,17±17,34 | ≤0,001 |
| Социальное функционирование (SF) | 72,22±22,33 | 73,28±24,71 | 71,47±21,6 | 71,95±21,34 | 77,08±18,3 | ≥0,05 |
| Ролевое эмоциональное функционирование (RE) | 65,4±40,33 | 65,52±44,97 | 65,22±38,64 | 65,47±38,6 | 53,31±37,77 | ≥0,05 |
| Психическое здоровье (MH) | 56,11±14,81 | 54,9±20,05 | 56,4±11,82 | 57,0±11,63 | 67,2±18,71 | ≤0,001 |

1 группа

При анализе показателей качества жизни у пациентов 1-й группы на фоне терапии витамином Е и эластической компрессией значимо увеличились 5 показателей опросника SF-36. 2 из них относились к физическому компоненту здоровья, а 3 к психологическому компоненту здоровья. Показатель

интенсивность боли (BP) значимо ($p \leq 0,001$) увеличился на 15,79% по сравнению с исходным уровнем. Показатель общее здоровье (GH) значимо ($p \leq 0,01$) увеличился к концу терапии на 16,45%. Показатель жизнеспособность (VT) увеличился на 11,7% к концу лечения ($p \leq 0,001$). Показатель опросника ролевое эмоциональное функционирование (RE) значимо увеличился на 17,54% ($p \leq 0,05$) от исходного уровня. Показатель психическое здоровье (MH) увеличился к концу периода наблюдения на 9,29% ($p \leq 0,05$). Данные отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных 1-й группы исследования до начала лечения и в конце терапии

| Показатель SF-36 | Включение в исследование | Конец исследования | <i>p</i> |
|---|--------------------------|--------------------|----------|
| Физическое функционирование (PF) | 60,86±22,52 | 63,45±17,01 | ≥0,05 |
| Ролевое физическое функционирование (RP) | 53,45±39,37 | 60,00±34,23 | ≥0,05 |
| Интенсивность боли (BP) | 62,00±22,46 | 71,79±23,31 | ≤0,001 |
| Общее здоровье (GH) | 51,97±15,20 | 60,52±14,32 | ≤0,01 |
| Жизнеспособность (VT) | 48,62±14,01 | 54,31±10,99 | ≤0,001 |
| Социальное функционирование (SF) | 73,28±24,71 | 80,17±17,84 | ≥0,05 |
| Ролевое эмоциональное функционирование (RE) | 65,52±44,97 | 77,01±26,88 | ≤0,05 |
| Психическое здоровье (MH) | 54,9±20,05 | 60,00±12,24 | ≤0,05 |

2 группа

При анализе показателей качества жизни пациентов 2-й группы исследования, применявших МОФФ и компрессионную терапию, к концу периода наблюдения значимо увеличились 6 показателей в сравнении с исходными значениями во время включения в исследование. По сравнению с исходными значениями были значимо увеличены следующие показатели качества жизни: RP ($\leq 0,05$); BP ($\leq 0,05$); GH ($\leq 0,05$); VT ($\leq 0,05$); SF ($\leq 0,05$); MH ($\leq 0,05$). Результаты отражены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных 2-й группы исследования до начала лечения и в конце терапии

| Показатель SF-36 | Начало исследования (M±σ) | Конец исследования (M±σ) | p |
|--|---------------------------|--------------------------|--------|
| Физическое функционирование (PF) | 61,9±18,3 | 68,86±9,81 | ≥0,05 |
| Роль физическое функционирование (RP) | 45,87±34,53 | 96,86±4,45 | ≤0,001 |
| Интенсивность боли (BP) | 50,67±11,63 | 72,03±7,96 | ≤0,001 |
| Общее здоровье (GH) | 49,93±13,42 | 63,52±16,1 | ≤0,001 |
| Жизнеспособность (VT) | 47,1±8,47 | 70,0±13,09 | ≤0,001 |
| Социальное функционирование (SF) | 71,47±21,6 | 95,74±10,21 | ≤0,001 |
| Роль эмоциональное функционирование (RE) | 65,22±38,64 | 80,83±22,84 | ≥0,05 |
| Психическое здоровье (MH) | 56,4±11,82 | 74,48±11,79 | ≤0,001 |

3 группа

При анализе показателей качества жизни пациентов 3-й группы исследования, использовавших только компрессионную терапию, к концу периода наблюдения значимых различий между показателями получено не было.

При сравнении показателей качества жизни пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп через 3 месяца после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического и компрессионного лечения (2-я группа) по сравнению с эластичной компрессией (3-я группа) и витамином Е и эластичной компрессией (1 группа).

Показатели качества жизни у больных вторичной лимфедемой 1-й, 2-й, 3-й групп в конце периода наблюдения представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей 1-й, 2-й, 3-й групп в конце периода наблюдения ($M \pm \sigma$)

| Показатель по SF-36 | 1-я группа (n=30) | 2-я группа (n=30) | 3-я группа (n=30) | P1-2 | P 1-3 | P 2-3 |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------|--------|--------|
| Физическое функционирование (PF) | 63,45±17,01 | 68,86±9,81 | 62,86±18,57 | ≥0,05 | ≥0,05 | ≥0,05 |
| Ролевое физическое функционирование (RP) | 60,00±34,23 | 96,86±4,45 | 46,38±35,1 | ≤0,001 | ≥0,05 | ≤0,001 |
| Интенсивность боли (BP) | 71,79±23,31 | 72,03±7,96 | 51,45±11,76 | ≥0,05 | ≤0,001 | ≤0,001 |
| Общее здоровье (GH) | 60,52±14,32 | 63,52±16,1 | 50,52±13,34 | ≥0,05 | ≤0,01 | ≤0,01 |
| Жизнеспособность (VT) | 54,31±10,99 | 70,0±13,09 | 48,03±8,61 | ≤0,001 | ≥0,05 | ≤0,001 |
| Социальное функционирование (SF) | 80,17±17,84 | 95,74±10,21 | 71,95±21,71 | ≤0,001 | ≤0,05 | ≤0,001 |
| Ролевое эмоциональное функционирование (RE) | 77,01±26,88 | 80,83±22,84 | 65,45±39,28 | ≥0,05 | ≥0,05 | ≥0,05 |
| Психическое здоровье (MH) | 60,00±12,24 | 74,48±11,79 | 57,07±11,83 | ≤0,001 | ≥0,05 | ≤0,001 |

По результатам исследования во 2-й группе 6 показателей качества жизни из 8 были значимо выше, чем во 3-й группе: ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), психическое здоровье (MH). Во 2-й группе 4 показателей качества жизни из 8 были значимо выше, чем во 1-й группе: ролевое физическое функционирование (RP), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), психическое здоровье (MH).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей в сравнении с группой практически здоровых добровольцев наблюдается более высокий уровень в крови глутатионпероксидазы (+768,22%, $p \leq 0,001$), каталазы (+420,5%, $p \leq 0,001$), малонового диальдегида (+60%, $p \leq 0,001$) и более низкий уровень восстановленных небелковых тиолов ($-SH-$) (-65,71%, $p \leq 0,001$).

2. На фоне лечения Витамином Е и эластической компрессии через 3 месяца наблюдения отмечается снижение уровня супероксиддисмутазы на 28,57% ($p \leq 0,05$) и повышение уровня глутатионпероксидазы на 89,9% ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателем через 1 месяц.

3. На фоне использования препарата МОФФ и компрессионной терапии через 1 месяц наблюдается увеличение уровня глутатионпероксидазы на 61,3% ($p \leq 0,001$), каталазы на 33,3% ($p \leq 0,001$), супероксиддисмутазы на 23,53% ($p \leq 0,05$), затем показатели остаются на прежнем уровне или незначительно снижаются.

4. При применении МОФФ и компрессионной терапии выявлена умеренная обратная корреляция ($r = -0,45$) между уровнем СОД через 3 месяца и объемом нижней конечности в нижней трети в конце лечения.

5. При использовании Витамина Е и эластической компрессии отек уменьшается через 1 и 3 месяца от начала лечения (-3,7%, $p \leq 0,001$).

При применении препарата МОФФ и эластической компрессии отмечается уменьшение объема конечности на всех уровнях через 3 месяца от начала лечения (н/3 голени (-10,6%, $p \leq 0,001$), с/3 голени (-4,78%, $p \leq 0,001$), в/3 голени (-5,99%, $p \leq 0,001$).

6. Терапия витамином Е и эластической компрессии повышает качество жизни пациентов по показателям – интенсивность боли (BP) (+15,79%, $p \leq 0,001$), общее здоровье (GH) (+16,45%, $p \leq 0,01$), жизнеспособность (VT) (+11,7%, $p \leq 0,001$), ролевое эмоциональное функционирование (RE) (+17,54%, $p \leq 0,05$), психическое здоровье (MH) (+9,29%, $p \leq 0,05$).

Применение препарата МОФФ и эластической компрессии повышает качество жизни по показателям – ролевое физическое функционирование (RP) (+111,16%, $p \leq 0,001$), интенсивность боли (BP) (+42,16%, $p \leq 0,001$), общее здоровье (GH) (+27,22%, $p \leq 0,001$), жизнеспособность (VT) (+48,62%, $p \leq 0,001$), социальное функционирование (SF) (+33,96%, $p \leq 0,001$), психическое здоровье (MH) (+32,06%, $p \leq 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей рекомендовано применение МОФФ совместно с эластической компрессией не менее 3 месяцев.

2. У пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей с целью оказания антиоксидантного эффектов рекомендован к применению витамин Е в дозировке 400 МЕ в сутки совместно с эластической компрессией не менее 3 месяцев.

3. Для оценки качества жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей до и после лечения, а также контроля эффективности проводимого лечения рекомендуем применение русскоязычной версии опросника Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Патогенетические аспекты развития и прогрессирования лимфедемы нижних конечностей / **Д.А. Максаев**, Н. А. Архипкина, Е. В. Киселева [и др.] // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием, Рязань, 11–12 октября 2018 года. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2018. – С. 66-69 (Соавт.: И. К. Грачкова)

2. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2019. – Т.7, № 2. – С. 283-293.

3. Влияние МОФФ на качество жизни при вторичной лимфедеме нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** // VI Съезд

хирургов юга России с международным участием, посвященный 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П.Коваленко: тезисы, Ростов-на-Дону, 4-5 октября 2019 г. / ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 2019. С.315-316.

4. Коррекция окислительного стресса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** [и др.] // Трансляционная медицина. Приложение №2. Тезисы. Научно-практическая конференция «II Санкт-Петербургский лимфологический форум. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования». 2019. С.29. (Соавт.: А.А. Никифоров).

5. Антиоксидантный эффект флавоноидов при лечении лимфедемы нижних конечностей / **Д.А. Максаев**, А.А. Никифоров, А.А. Крылов // Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» / ред. кол.: Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Е.В. Филиппов, И.А. Федотов; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань. 2019. С. 27-28.

6. Оценка и коррекция нарушений функционального состояния эндотелия у пациентов с лимфедемой нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков., **Д.А. Максаев** [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Заболевания. Издательство: Национальный исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (Москва). 2019 Т.20. №S11. С.109. (Соавт.: А.А. Никифоров., Л.В. Никифорова, Т.А. Марукова, А.И. Митина, Н.А. Райская)

7. Возможности коррекции перекисного окисления липидов у больных с вторичной лимфедемой нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** / 12-й Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы флебологии. 28-30 ноября 2019 года, Санкт-Петербург – Сборник тезисов / Под редакцией Е.В. Шайдакова – СПб.: 2019. С. 68-69.

8. Antioxidant therapy in patients with secondary lymphedema of lower extremities / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze [et. al] // 12-й Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы флебологии. 28-30 ноября 2019 года, Санкт-Петербург – Сборник тезисов / Под редакцией Е.В. Шайдакова – СПб.: 2019. С. 68-69. (Соавт.: **D.A. Maksaeв**)

9. Assessment of quality of life in patients with secondary lymphedema of the lower extremities as a criterion of the effectiveness of pharmacotherapy / I. A. Suchkov, R. Kalinin, N. Mzhavanadze, A. Kamaev [et. al] // International Angiology. 2020;39(3);116-117. (Соавт.: **D.Maksaeв**)

10. Изучение роли дисфункции эндотелия в патогенезе вторичной лимфедемы нижних конечностей с позиции антиоксидантного статуса / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков., **Д.А. Максаев** // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Издательство: Национальный

исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (Москва). 2020 Т.21. №6. С.125. (Соавт.: А.А. Никифоров., Л.В. Никифорова, Т.А. Марукова, А.И. Митина, Н.А. Райская)

11. Изучение физического и психологического компонентов качества жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей/ Р.Е. Калинин, И. А. Сучков, **Д.А. Максаев** // Тезисы 8-й международной научно-практической конференции по клинической лимфологии "ЛИМФА-2020": тезисы, Казань, 25-26 сентября 2020 г. 2020. С.46-47.

12. Противоотечное действие флавоноидов при вторичной лимфедеме / Р.Е. Калинин, И. А. Сучков, **Д.А. Максаев** // Флебология. 2021. Т. 15. № 2. С. 6-12.

13. Качество жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** // **Флебология.** – 2021. – Т.15, № 1. – С. 6-12.

14. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** // **Казанский мед. ж.** – 2021. – Т.102, №3. – С.289-295 (Соавт.: Ю.В. Абаленихина).

15. Клиническая эффективность биофлавоноидов в лечении вторичной лимфедемы нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **Д.А. Максаев** // **Российский медико - биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** – 2021. – Т.29, № 2. – С.256-261.

16. Патент РФ № 2720815 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/7048, А61К 31/353, А61Р 9/14. **Способ коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей: № 2019132116: заявл. 11.10.2019: опубл. 13.05.2020 / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Д. А. Максаев.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБУ РО ГК БСМП – Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

ГБУ РО ОККД – Государственное бюджетное учреждение Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер

ГП – глутатионпероксидаза

КАТ – каталаза

МДА – малоновый диальдегид

МОФФ – микронизированная очищенная фракция флавоноидов

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ФСЭ – функциональное состояние эндотелия