

©С. Я. КОСТІВ
kostivsj@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7963-5425>

©Н. І. ЦЮПРИК
tsyupryk_cnad@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3989-1563>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Системна запальна відповідь у розвитку ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляційного синдрому у хворих із стенотично-оклюзійними захворюваннями

Мета роботи: вивчити вплив рівня системної запальної відповіді на розвиток ендотеліальної дисфункції та частоти розвитку післяопераційного тромботичного процесу в пацієнтів із хронічною ішемією, що загрожує кінцівці.

Матеріали і методи. В роботу включено 121 пацієнта із стенотично-оклюзійним атеросклеротичним ураженням інфраінгвінального артеріального русла. Пацієнти були розділені на 2 групи: 1-ша група – 74 (61,2 %) хворих із стенотично-оклюзійним атеросклеротичним ураженням інфраінгвінального артеріального русла, 2 група – 47 (38,8 %) пацієнтів із стенотично-оклюзійним атеросклеротичним ураженням інфраінгвінального артеріального русла із супутнім цукровим діабетом. Рівень активності системної запальної відповіді визначали за рівнем С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α); стан рівня ендогенної інтоксикації визначали за рівнем показників лейкограми та гематологічних індексів інтоксикації.

Результати. Розвиток хронічної артеріальної ішемії, що загрожує кінцівці, супроводжується наростанням рівня показників системної запальної відповіді, яка проявляється у зростанні рівня СРБ. Порушення функції ендотелію, особливо у пацієнтів 2 групи, супроводжувалось розвитком гіперкоагуляційного синдрому ще у доопераційному періоді та проявлялось зростанням рівня фібриногену, ФСФ, ТА та ЧРП, відповідно, на 22,2 % ($P<0,05$), 19,2 % ($P<0,05$), 8,7 % ($P<0,05$), 9,2 % ($P<0,05$). У післяопераційному періоді найвищу активність показників згортальної системи встановлено у хворих 2 групи на 12 год після операційного втручання із незначним зниженням активності останньої на 24 год післяопераційного періоду. Тотожні зміни активності згортальної системи виявлено також у хворих 1-ї групи.

З огляду на результати стає зрозуміло і частота тромботичних ускладнень, що значно частіше виникають у хворих із гострими хірургічними процесами. Так, у пацієнтів 1-ї групи частота післяопераційного ТГВ складала 1 (2,0 %) випадок, а у хворих 2-ї групи – 4 (10,5 %) випадки.

У хворих із стенотично-оклюзійним ураженням периферичного артеріального русла встановлено наростання активності показників системної запальної відповіді із зростанням рівня ендогенної інтоксикації, що супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції гіперкоагуляційного синдрому. Ці зміни виразніші у хворих із супутнім цукровим діабетом. Вказані зміни сприяють розвитку тромботичного процесу у післяопераційному періоді.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; хронічна артеріальна ішемія; тромботичні ускладнення.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Стенотично-оклюзійні атеросклеротичні ураження інфраінгвінального артеріального русла – поширене захворювання серед популяції, яке посідає вагомe місце у структурі серцево-судинних захворювань, поступаючись тільки ішемічній хворобі серця [1, 6]. Виражені клінічні прояви ішемічного синдрому маніфестують у 10–15 % пацієнтів із стенотично-оклюзійними ураженнями периферичного артеріального русла, причому хронічна ішемія, що загрожує кінцівці, розвивається у 35–65 % вказаних пацієнтів [2, 7]. Вибір хірургічної тактики у пацієнтів із інфраінгвінальними стенотично-оклюзійними атеросклеротичними ураженнями, особливо при супутньому цукровому діабеті, залишається складною проблемою і може супроводжуватися розвитком ранніх післяопераційних ускладнень,

що призводить до повторних реконструктивних втручань та виконання ампутацій нижніх кінцівок [3, 8].

Хронічна артеріальна ішемія, особливо в умовах діабетичної мікроангіопатії, супроводжується розвитком системної запальної відповіді (СЗВ), що призводить до порушення системи гомеостазу організму [4, 9]. Системна запальна відповідь супроводжується активацією компонентів системи запалення із підвищенням рівня прозапальних цитокінів, які реалізують активність як на місцевому, так і на загальному рівнях [5, 10].

Сьогодні недостатньо даних щодо розвитку ССВВ у пацієнтів в умовах хронічної ішемії, що загрожує кінцівці, на фоні ендотеліальної дисфункції, не встановлено впливу вказаних змін на частоту розвитку тромботичного процесу після реконструктивних операцій.

Мета роботи: вивчити вплив рівня системної запальної відповіді на розвиток ендотеліальної дисфункції та частоти розвитку післяопераційного тромботичного процесу в пацієнтів з хронічною ішемією, що загрожує кінцівці.

Матеріали і методи. В роботу включено 121 пацієнта із стенотично-оклюзійним атеросклеротичним ураженням інфраінгвінального артеріального русла, які проходили стаціонарне лікування у відділенні судинної хірургії КЗТОР “Тернопільська обласна клінічна лікарня” впродовж 2021–2023 рр. Всім пацієнтам було проведено реконструктивні втручання на інфраінгвінальному артеріальному руслі. Пацієнти були розділені на 2 групи, так 1-шу групу склали 74 (61,2 %) хворих із стенотично-оклюзійним атеросклеротичним ураженням інфраінгвінального артеріального русла, 2-гу групу склали 47 (38,8 %) пацієнтів із стенотично-оклюзійним атеросклеротичним ураженням інфраінгвінального артеріального русла із супутнім цукровим діабетом.

Рівень активності системної запальної відповіді визначали за рівнем С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α); стан рівня ендогенної інтоксикації визначали за рівнем показників лейкограми та гематологічних індексів інтоксикації: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа, лейкоцитарного індексу (ЛІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ІЛГ), індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення лімфоцитів та

моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ); рівень порушення ендотеліальної функції визначали за концентрацією фактора Вілебранда (ВФ), ендотеліну-1 (ЕТ-1) та D-димера; систему гемостазу оцінювали за рівнем фібриногену (ФГ), фібринстабілізуючого фактора (ФСФ), тромбoplastичної активності (ТА) та часу рекальцифікації плазми (ЧРП).

Усім пацієнтам в післяопераційному періоді проводили УЗДГ моніторинг стану артеріального русла нижніх кінцівок. Хворим протягом періоду операційного періоду проводили тромбопрофілактику згідно з галузевими стандартами.

Результати. Розвиток хронічної артеріальної ішемії, що загрожує кінцівці, супроводжується наростанням рівня показників системної запальної відповіді. Остання саме проявляється у зростанні рівня СРБ. Так, у пацієнтів 1-ї групи рівень СРБ у передопераційному періоді зростав помірно і був статистично недостовірним. У пацієнтів 2 групи рівень вказаного показника перевищував норму на 60 % ($p < 0,05$). Проведене реконструктивне втручання призводить до зростання показників системної запальної відповіді із максимальними значеннями на 12 год післяопераційного періоду. Рівень СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α зростав у хворих 1-ї групи, відповідно, на 100 % ($p < 0,05$), 13 % ($p < 0,05$), 25,4 % ($p < 0,05$), 13,7 % ($p < 0,05$), а у хворих II гр. – на 160 % ($p < 0,05$), 46,2 % ($p < 0,05$), 30,6 % ($p < 0,05$), 22,9 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

На 24 год післяопераційного періоду спостерігали незначне зниження показників системної запальної відповіді, хоча вони і залишаються на високому рівні (див. табл. 1).

Таблиця 1. Рівень системної запальної відповіді

Група		Показник			
		СРБ, мг/л	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ФНП- α , пг/мл
Норма		до 0,5	33,7 \pm 5,1	40,1 \pm 4,5	56,7 \pm 5,1
1-ша група	до операції	0,6 \pm 0,1 ($p > 0,05$)	38,1 \pm 1,4 ($p > 0,05$)	43,7 \pm 0,9 ($p > 0,05$)	59,3 \pm 1,0 ($p > 0,05$)
	12 год після операції	1,0 \pm 0,2 ($p < 0,05$)	43,1 \pm 2,1 ($p < 0,05$)	50,3 \pm 1,7 ($p < 0,05$)	64,5 \pm 1,4 ($p < 0,05$)
	24 год після операції	0,9 \pm 0,1 ($p < 0,05$)	42,7 \pm 1,3 ($p < 0,05$)	49,2 \pm 0,6 ($p < 0,05$)	62,7 \pm 0,9 ($p < 0,05$)
2-га група	до операції	0,9 \pm 0,1 ($p < 0,05$)	42,7 \pm 0,8 ($p < 0,05$)	48,3 \pm 1,3 ($p < 0,05$)	65,3 \pm 1,8 ($p < 0,05$)
	12 год після операції	1,3 \pm 0,2 ($p < 0,05$)	49,3 \pm 2,4 ($p < 0,05$)	52,4 \pm 0,5 ($p < 0,05$)	69,7 \pm 1,4 ($p < 0,05$)
	24 год після операції	1,1 \pm 0,1 ($p < 0,05$)	45,6 \pm 1,2 ($p < 0,05$)	50,8 \pm 0,7 ($p < 0,05$)	67,7 \pm 0,5 ($p < 0,05$)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наростання активності показників системної запальної відповіді супроводжується зростанням величини ендогенної інтоксикації та гематологічних показників інтоксикації у пацієнтів обох груп ще у передопераційному періоді (табл. 2).

Реконструктивні втручання на магістральних артеріях нижніх кінцівок супроводжуються наростанням величини гематологічних індексів інтоксикації, що найбільше виражене у хворих із супутнім цукровим діабетом. Так, величина ЛПІ у пацієнтів 2-ї групи перевищувала норму на 1-шу добу після операційного періоду більш ніж у 3 рази (табл. 2).

Ендогенна інтоксикація на ґрунті хронічної артеріальної ішемії, що загрожує кінцівці, супроводжується наростання рівня активності показників системної запальної відповіді та призводить до порушення функції ендотелію, що проявляється у наростанні рівня ЕТ-1 у пацієнтів 1-ї групи на 18,4 % ($p < 0,05$). Показники D-димера та ФВ у даних хворих не перевищували нормативні показники. У пацієнтів 2-ї групи в передопераційному періоді рівень ЕТ-1 перевищував норму на 24,6 % ($p < 0,05$), D-димер – на 30,9 % ($p < 0,05$), ФВ – на 15,3 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 2. Показники гематологічних індексів інтоксикації

Гематологічні індекси інтоксикації		1-ша група		2-га група	
Індекс	норма	24 год до операції	24 год після операції	24 год до операції	24 год після операції
ЛПІ	1,0	1,63 ± 0,27 *	2,84 ± 0,14 **	1,70 ± 0,07 *	3,49 ± 0,19 **
ЛП	0,41	0,48 ± 0,01*	0,71 ± 0,07 **	0,56 ± 0,04 *	0,79 ± 0,05 **
ІЗЛ	1,96	2,27 ± 0,123 *	3,11 ± 0,16 **	2,51 ± 0,12 *	3,14 ± 0,16**
ІСНЛ	2,47	3,11 ± 0,15 *	3,79 ± 0,19 **	3,21 ± 0,17 *	3,97 ± 0,20 **
ІСНМ	11,83	14,67 ± 0,71 *	17,89 ± 0,81 **	14,89 ± 0,71*	19,23 ± 0,23**
ІСЛМ	5,34	7,23 ± 0,31 *	9,21 ± 0,41 **	8,01 ± 0,41 *	9,93 ± 0,54**
ІСЛЕ	8,73	10,58 ± 0,52 *	13,17 ± 0,68**	12,39 ± 0,61 *	15,06 ± 0,43**

Примітки: 1) * – достовірність різниці між нормою та групами до лікування, $p < 0,05$ 2) ** – достовірність різниці між показниками до лікування і після операції, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Рівень ендотеліальної дисфункції

Група		Показник		
		ЕТ11, пкг/мл	D-димер, нг/мл	Фактор Віллебранда, %
Норма		6,5 ± 0,5	< 248	50 – 150
1-ша група	до операції	7,3 ± 0,1 ($p < 0,05$)	192,2 ± 4,8 ($p > 0,05$)	112 ± 6 ($p < 0,05$)
	12 год після операції	8,2 ± 0,2 ($p < 0,05$)	281,9 ± 3,5 ($p < 0,05$)	163 ± 6 ($p < 0,05$)
	24 год після операції	7,7 ± 0,2 ($p < 0,05$)	271,3 ± 2,6 ($p < 0,05$)	149 ± 10 ($p < 0,05$)
2 група	до операції	8,1 ± 0,2 ($p < 0,05$)	324,7 ± 6,5 ($p < 0,05$)	173 ± 11 ($p < 0,05$)
	12 год після операції	9,5 ± 0,3 ($p < 0,05$)	399,4 ± 11,8 ($p < 0,05$)	191 ± 14 ($p < 0,05$)
	24 год після операції	9,1 ± 0,2 ($p < 0,05$)	341,2 ± 7,1 ($p < 0,05$)	181 ± 9 ($p < 0,05$)

Реконструкція інфраінгвінального судинного руслу супроводжувалось порушенням функції ендотелію судин та характеризувалась розвитком ендотеліальної дисфункції із максимальною виразністю на 12 год післяопераційного періоду в пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (табл. 3).

Порушення функції ендотелію, особливо у пацієнтів 2 групи, супроводжувалось розвитком гіперкоагуляційного синдрому ще у доопераційному періоді та проявлялось зростанням рівня фібриногену, ФСФ, ТА та ЧРП, відповідно, на 22,2 % ($p < 0,05$), 19,2 % ($p < 0,05$), 8,7 % ($p < 0,05$), 9,2 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4. Активність згортальної системи

Група		Показник			
		Фібриноген, г/л	ФСФ, с	ТПА, %	ЧРП, с
Норма		2,7±0,1	41,2±3,8	50,7±1,3	113,8±6,1
1-ша група	до операції	2,8±0,2 ($p > 0,05$)	43,7±0,6 ($p > 0,05$)	52,7±0,4 ($p > 0,05$)	116,4±3,1 ($p > 0,05$)
	12 год після операції	3,3±0,2 ($p < 0,05$)	48,21±1,3 ($p < 0,05$)	54,8±0,7 ($p < 0,05$)	119,1±2,1 ($p > 0,05$)
	24 год після операції	3,0±0,2 ($p > 0,05$)	45,1±0,6 ($p < 0,05$)	53,6±0,6 ($p > 0,05$)	117,4±2,7 ($p > 0,05$)
2-га група	до операції	3,3±0,1 ($p < 0,05$)	49,1±1,7 ($p < 0,05$)	55,1±1,31 ($p < 0,05$)	124,3±1,8 ($p < 0,05$)
	12 год після операції	4,2±0,2 ($p < 0,05$)	59,4±1,3 ($p < 0,05$)	60,2±1,6 ($p < 0,05$)	131,2±2,0 ($p < 0,05$)
	24 год після операції	3,7±0,1 ($p < 0,05$)	54,2±0,5 ($p < 0,05$)	57,2±1,4 ($p < 0,05$)	127,4±1,3 ($p < 0,05$)

У післяопераційному періоді найвищу активність показників згортальної системи встановлено у хворих 2-ї групи на 12 год після оперативного втручання із незначним зниженням активності останньої на 24 год післяопераційного періоду. Тотожні зміни активності згортальної системи виявлено також у хворих 1-ї групи.

За результатами стає зрозумілою і частота тромботичних ускладнень, що значно частіше виникають у хворих із гострими хірургічними процесами. Так, у пацієнтів 1-ї групи частота післяопераційного ТГВ склала 1 (2,0 %) випадок, а у хворих 2-ї групи – 4 (10,5 %) випадки.

Необхідно зазначити, що постійний УЗДГ моніторинг стану венозного руслу нижніх кінцівок дав змогу виявити появу тромбозу гомілкових вен у двох спостереженнях на 1-шу добу післяопераційного періоду, а у трьох інших – на 3 та 4 доби після операції.

Обговорення. Усі фактори впливу розвитку атеросклерозу реалізуються через дисфункцію ендотелію. При цьому ймовірність її виникнення підвищується залежно від збільшення загального числа чинників ризику в пацієнта та їхньої комбінації. Зокрема, функція ендотелію порушується

раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу [11].

Виявлення запальних біомаркерів – С-реактивного білка і молекули адгезії ІЛ-6 і MMPs, є одними із перших маркерів діагностики атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Субклінічна стадія атеросклерозу завжди супроводжується дисфункцією ендотелію та часто – оксидативним стресом. Патогенетичні механізми формування атеросклерозу припускають наявність дисліпідемії, інсулінорезистентності та запалення, маркерами яких є низький рівень ліпопротеїнів високої щільності, збільшення вмісту тригліцеридів і ЛПНЩ, високий рівень інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка.

Під час ушкодження тканин, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію, активується система запальної відповіді – макрофаги накопичуються в ушкоджених тканинах і вивільняють велику кількість ІЛ-6 і ФНП- α , що запускає механізм утворення великої кількості СРБ [12].

Дослідження, які підтверджують причинну роль, вказують на те, що СРБ зв'язується з ЛПНЩ і присутній в атеросклеротичних бляшках. С-реак-

тивний білок відсутній у здоровій стінці судини, але виявляється на ранніх стадіях атерогенезу та накопичується під час прогресування атеросклерозу [22]. Таким чином, СРБ є індексом чутливості до запалення, а розвиток і прогресування атеросклерозу безпосередньо пов'язані з ризиком розвитку показників атеросклерозу [13].

Висновки. У хворих із стенотично-оклюзійним ураженням периферичного артеріального русла встановлено наростання активності показників системної запальної відповіді із зростанням рівня ендогенної інтоксикації, що супроводжується роз-

витком ендотеліальної дисфункції і гіперкоагуляційного синдрому. Ці зміни є більш вираженими у хворих із супутнім цукровим діабетом. Вказані зміни сприяють розвитку тромботичного процесу у післяопераційному періоді.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Власні кошти.

Внесок авторів. Костів С. Я. – концептуалізація, методологія, написання – рецензування та редагування; Н. І. Цюприк – дослідження, написання – оригінальна чернетка, формальний аналіз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Epidemiology of peripheral disease and critical limb ischemia in a insured national population / M. R. Nehler, S. Duval, L. Diao [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 686–695.
2. AHA/ACC Lower Extremity PAD Guideline: Executive Summary / Gerhard-Herman MD. – 2016. – P. 25.
3. Angiosome targeted PTA is more important in endovascular revascularisation than in surgical revascularisation: Analysis of 545 patients with ischaemic tissue lesions / K. Spillerova, N. Settembre, F. Biancari [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 53 (4). – P. 567–575.
4. Below-knee endovascular interventions have better outcomes compared to open bypass for patients with critical limb ischemia / Caitlin W. Hicks, Alireza Najafian, Alik Farberet [et al.] // *Vascular Medicine.* – 2017. – Vol. 22 (1). – P. 28–34.
5. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / H. Deng, H. Cui, J. Fang [et al.] // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9 (6). – P. 7204.
6. Altered ROS production, NF- κ B activation and interleukin-6 gene expression induced by electrical stimulation in dystrophic mdx skeletal muscle cells / C. Henríquez-Olguín, F. Altamirano, D. Valladares [et al.] // *BBA-Mol Basis Disc.* – 2015. – Vol. 1852. – P. 1410–1419.
7. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers / A. L. Lopresti, G. L. Maker, S. D. Hood, P. D. Drummond // *Prog Neuro-psychoph.* – 2014. – Vol. 48. – P. 102–111.
8. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure / E. T. Askevold, L. Gullestad, C. P. Dahl [et al.] // *Curr. Heart Fail Reports.* – 2014. – Vol. 11. – P. 146–155.
9. Turner M. D. The identification of TNFR5 as a therapeutic target in diabetes / M. D. Turner // *Taylor Francis.* – 2017. – Vol. 21. – P. 349–351.
10. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pr.* – 2014. – Vol. 105. – P. 141–150.
11. mCRP triggers angiogenesis by inducing F3 transcription and TF signalling in microvascular endothelial cells / E. Pena, R. de la Torre, G. Arderiu [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 117. – P. 357–370.
12. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis / L. Badimon, E. Pena, G. Arderiu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 430.
13. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) / C. Held, H. D. White, R. A. H. Stewart [et al.] // *Trial. J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6.

REFERENCES

1. Nehler MR., Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, ... Hirsch A. T. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *Journal of vascular surgery.* 2014; p.686-695.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 27];135(12): e726–79.
3. Špillerová K, Settembre N, Biancari F, Albäck A, Venermo M. Angiosome targeted PTA is more important in endovascular revascularisation than in surgical revascularisation: analysis of 545 patients with ischaemic tissue lesions. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2017; 567-75.
4. Hicks CW, Najafian A, Farber A, Menard MT, Malas, M. B., Black III, J H, Abularrage CJ Below-knee endovascular interventions have better outcomes compared to open bypass for patients with critical limb ischemia. *Vascular Medicine.* 2017; 28-34.
5. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Zhao L Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018; 7204.
6. Henríquez-Olguín C, Altamirano F, Valladares D, López JR, Allen PD, Jaimovich E. Altered ROS production, NF- κ B activation and interleukin-6 gene expression induced by electrical stimulation in dystrophic mdx skeletal muscle cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 2015; 1410-9.
7. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2014; 102-111.
8. Askevold ET, Gullestad L, Dahl CP, Yndestad A, Ueland T, Aukrust P. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure. *Current heart failure reports.* 2014; 146-155.

9. Turner MD The identification of TNFR5 as a therapeutic target in diabetes. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017; 349-351.
10. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 141-150.
11. Pena E, de la Torre R, Arderiu G, Slevin M, Badimon L. mCRP triggers angiogenesis by inducing F3 transcription and TF signalling in microvascular endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 2017; P 357-70.
12. Badimon L, Pena E, Arderiu G, Padro T, Slevin M, Vilahur G, Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol.* 2018; P. 430.
13. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, Koenig W, Siegbahn A, Steg PG, Soffer J. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy). *Trial J Am Heart Assoc.* 2017.

Отримано 10.01.2024

Електронна адреса для листування: tsyupryk_cnad@tdmu.edu.ua

S. YA. KOSTIV, N. I. TSIUPRYK

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HYPERCOAGULATION SYNDROME IN PATIENTS WITH STENOTIC-OCCLUSIVE DISEASES

The aim of the work: to study the influence of the level of the systemic inflammatory response on the development of endothelial dysfunction and the frequency of the development of the postoperative thrombotic process in patients with chronic limb-threatening ischemia.

Materials and Methods. The study included 121 patients with stenotic-occlusive atherosclerotic lesions of the infrainguinal arterial channel. Patients were divided into 2 groups, so group 1 included 74 (61.2 %) patients with stenotic-occlusive atherosclerotic lesions of the infrainguinal arterial bed, group II made up 47 (38.8 %) patients with stenotic-occlusive atherosclerotic lesions of the infrainguinal arterial bed with accompanying diabetes.

The level of activity of the systemic inflammatory response was determined by the level of C-reactive protein (CRP), interleukin 1 (IL1), interleukin 6 (IL6) and tumor necrosis factor α (TNF α); the level of endogenous intoxication was determined by the level of leukogram indicators and hematological indices of intoxication.

Results and Discussion.

The development of chronic arterial ischemia, which threatens the limb, is accompanied by an increase in the level of indicators of the systemic inflammatory response. The latter manifests itself in an increase in the level of CRP.

Violation of the function of the endothelium, especially in patients of group 2, was accompanied by the development of hypercoagulation syndrome even in the preoperative period and was manifested by an increase in the level of fibrinogen, FSF, TA and CRP, respectively by 22.2 % (P < 0.05), 19.2 % (P < 0.05), 8.7 % (P < 0.05), 9.2 % (P < 0.05).

In the postoperative period, the highest activity of indicators of the coagulation system was established in patients of group 2 at 12 o'clock after surgery with a slight decrease in the activity of the latter for 24 hours of the postoperative period. Identical changes in the activity of the coagulation system were also found in patients of group 1.

Based on the obtained results, the frequency of thrombotic complications, which occur much more often in patients with acute surgical processes, becomes clear. Yes, in patients of group 1 the frequency of postoperative DVT was 1 (2.0 %) case, and in group 2 patients – 4 (10.5 %) cases.

Conclusions. In patients with stenotic-occlusive lesions of the peripheral arterial bed, an increase in the activity of indicators of the systemic inflammatory response with an increase in the level of endogenous intoxication, accompanied by the development of endothelial dysfunction of the hypercoagulation syndrome, was established. These changes are more pronounced in patients with concomitant diabetes. These changes contribute to the development of the thrombotic process in the postoperative period.

Key words: endothelial dysfunction; chronic arterial ischemia; thrombotic complications.