

УДК 616-036.654+616.147.5-004.61:616-068

© Л. Я. КОВАЛЬЧУК, С. Я. КОСТИВ, І. К. ВЕНГЕР, А. Д. БЕДЕНЮК

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Системна запальна відповідь у розвитку ендотеліальної дисфункції та післяопераційних тромбозів у системі нижньої порожнистої вени

L. YA. KOVALCHUK, S. YA. KOSTIV, I. K. VENER, A. D. BEDENIUK

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND POSTOPERATIVE THROMBOSIS IN THE SYSTEM OF INFERIOR VENA CAVA

У роботі встановлено залежність розвитку ендотеліальної дисфункції та активності згортальної системи від ступеня вираження системної запальної відповіді. При високих рівнях останньої частота розвитку післяопераційного тромбозу в системі нижньої порожнистої вени сягає 10,5 % проти 20,5 % у пацієнтів із плановою хірургічною патологією.

The article adduces the dependence of endothelial dysfunction and coagulation system activity on the degree of systemic inflammatory response. At high levels of systemic inflammatory response the incidence of postoperative thrombosis in the inferior vena cava reaches 10.5 % versus 20.5 % in patients with planned surgical pathology.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Венозні післяопераційні тромбози в системі нижньої порожнистої вени займають чільне місце серед ускладнень хірургічних втручань. При діагностованому тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок ризик виникнення ТЕЛА складає не менше 5–10 % випадків [1, 6]. Згідно з даними В. Н. Коваленка, в Україні 0,1–0,3 % хірургічних втручань ускладнюється розвитком ТЕЛА та діагностується у 12 % випадків автосій [5].

Зростання частоти післяопераційних тромбозів у системі нижньої порожнистої вени пов'язують зі збільшенням тривалості та розширенням об'єму операційних втручань, підвищеною травматизацією тканин [2].

Хірургічні захворювання супроводжуються активацією системної запальної відповіді, що приводить до порушення гомеостазу організму [3]. При системній запальній відповіді відбувається генералізація запального процесу із надходженням у системний кровотік значної кількості прозапальних цитокінів, які проявляють свою дію як на місцевому, так і на загальному рівнях [4].

На сьогодні недостатньо даних щодо розвитку ендотеліальної дисфункції та активації згортальної системи у хірургічних пацієнтів на фоні системної запальної відповіді та не вивчено вплив вказаних

змін на частоту розвитку тромботичного процесу у післяопераційному періоді.

Мета роботи: вивчити кореляцію вираження ендотеліальної дисфункції та частоту розвитку тромботичного процесу в системі нижньої порожнистої вени залежно від рівня системної запальної відповіді у пацієнтів із плановою та ургентною хірургічною патологією.

Матеріали і методи. У дослідження включено 121 пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня" з 2009 до 2012 року. Пацієнти були поділені на 2 групи: до I групи увійшли 78 (64,5 %) хворих із плановою хірургічною патологією, II групу склали 43 (35,5 %) пацієнти з ургентними хірургічними захворюваннями. Усім пацієнтам було проведено операційне лікування.

Рівень системної запальної відповіді характеризували вивчення рівнів С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α ; ендотоксемію визначали за даними показників лейкограм та гематологічних індексів інтоксикації: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа, лейкоцитарного індексу (ЛІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛІГ), індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), індексу співвідношення нейт-

рофілів та моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ); на порушення функції ендотелію вказували концентрація фактора Віллебранда (ВФ), ендотеліну-1 (ЕТ-1) та D-димеру; коагуляційну систему оцінювали за рівнем фібриногену (ФГ), фібринстабілізуючого фактора (ФСФ), тромбoplastичної активності (ТА) та часу рекальцифікації плазми (ЧРП).

У післяопераційному періоді всім хворим проводили УЗДГ моніторинг стану венозного русла нижніх кінцівок на предмет виявлення тромботичних ускладнень. Усі пацієнти протягом перебування у хірургічному стаціонарі отримували профілактичну антикоагулянтну терапію відповідно до галузевих стандартів.

Результати досліджень та їх обговорення.

Ургентні та планові хірургічні захворювання характеризуються зростанням показників системної запальної відповіді, що проявляється у зростанні рівня

СРБ. Так, у хворих I групи рівень СРБ перед операцією зростав незначно і був статистично недостовірним, на відміну від пацієнтів II групи, де рівень останнього перевищував норму на 60 % ($P < 0,05$). Оперативне втручання приводить до зростання показників системної запальної відповіді із піком на 12 год післяопераційного періоду. Рівень СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α зростав у хворих I групи, відповідно, на 60 % ($P < 0,05$), 25,5 % ($P < 0,05$), 22,7 % ($P < 0,05$), 12,7 % ($P < 0,05$), а у хворих II групи – на 240 % ($P < 0,05$), 40,1 % ($P < 0,05$), 28,2 % ($P < 0,05$), 21,3 % ($P < 0,05$) (табл. 1).

На 1-шу добу після операції встановлено помірне зниження показників системної запальної відповіді, хоча останні й залишалися на високому рівні (табл. 1).

Наростання концентрації показників системної запальної відповіді супроводжується зростанням величини ендогенної інтоксикації та проявляється достовірним підвищенням гематологічних показників інтоксикації у пацієнтів I та II груп ще у передопераційному періоді (табл. 2).

Таблиця 1. Показники системної запальної відповіді

Показник	Група						
	норма	I група (n=78)			II група (n=43)		
		24 год до операції	12 год після операції	24 год після операції	24 год до операції	12 год після операції	24 год після операції
С-реактивний білок, мг/л	До 0,5	0,6 \pm 0,1 ($P > 0,05$)	0,8 \pm 0,2 ($P < 0,05$)	0,7 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	0,8 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	1,2 \pm 0,2 ($P < 0,05$)	0,9 \pm 0,1 ($P < 0,05$)
ІЛ-1, пг/мл	33,7 \pm 5,1	37,3 \pm 1,7 ($P > 0,05$)	42,2 \pm 2,0 ($P < 0,05$)	39,7 \pm 1,3 ($P < 0,05$)	42,8 \pm 0,6 ($P < 0,05$)	47,4 \pm 2,1 ($P < 0,05$)	44,7 \pm 1,2 ($P < 0,05$)
ІЛ-6, пг/мл	40,1 \pm 4,5	43,8 \pm 0,9 ($P > 0,05$)	49,12 \pm 1,9 ($P < 0,05$)	47,1 \pm 0,6 ($P < 0,05$)	48,2 \pm 1,2 ($P < 0,05$)	51,3 \pm 0,3 ($P < 0,05$)	50,2 \pm 0,6 ($P < 0,05$)
ФНП- α , пг/мл	56,7 \pm 5,1	59,2 \pm 1,0 ($P < 0,05$)	63,7 \pm 1,4 ($P < 0,05$)	60,6 \pm 0,7 ($P > 0,05$)	63,7 \pm 1,9 ($P < 0,05$)	68,7 \pm 1,4 ($P < 0,05$)	67,1 \pm 0,5 ($P < 0,05$)

Таблиця 2. Гематологічні індекси інтоксикації

Гематологічні індекси інтоксикації		I група (n=49)		II група (n=38)	
індекс	норма	24 год до операції	24 год після операції	24 год до операції	24 год після операції
ЛП	1,0	1,61 \pm 0,27 *	2,79 \pm 0,14 **	1,71 \pm 0,08 *	3,10 \pm 0,16 **
ЛП	0,41	0,49 \pm 0,02*	0,66 \pm 0,03 **	0,51 \pm 0,03 *	0,75 \pm 0,04 **
ІЗЛ	1,96	2,23 \pm 0,12 *	2,98 \pm 0,15 **	2,44 \pm 0,12 *	3,02 \pm 0,18**
ІСНЛ	2,47	3,09 \pm 0,16 *	3,65 \pm 0,21 **	3,18 \pm 0,19 *	3,88 \pm 0,21 **
ІСНМ	11,83	14,47 \pm 0,75 *	17,35 \pm 0,86 **	14,55 \pm 0,74 *	18,95 \pm 0,02**
ІСЛМ	5,34	7,21 \pm 0,36 *	8,72 \pm 0,45 **	7,95 \pm 0,41 *	9,86 \pm 0,52**
ІСЛЕ	8,73	10,46 \pm 0,52 *	12,94 \pm 0,661**	12,33 \pm 0,68 *	14,17 \pm 0,57**

Примітки:

1) * – достовірність різниці між нормою та групами до лікування ($P < 0,05$);

2) ** – достовірність різниці між показниками до лікування і після операції ($P < 0,05$).

Зростання величини гематологічних індексів інтоксикації зареєстровано у післяопераційному періоді і найбільше виражено у хворих II групи – із ургентною хірургічною патологією. Так, величина ЛШ у пацієнтів II групи перевищувала норму на 1-шу добу післяопераційного періоду більш ніж у 3 рази (табл. 2).

Хронічна ендогенна інтоксикація, наростання рівня активності показників системної запальної відповіді при хірургічних захворюваннях призводять до порушення функціональної активності ендотелію, що проявляється у наростанні рівня ET-1 у пацієнтів I групи на 11,1 % ($P < 0,05$). Показники D-димеру та ФВ у даних хворих не перевищували нормативні показники. У пацієнтів II групи в передопераційному періоді рівень ET-1 перевищував норму на 20,0 % ($P < 0,05$), D-димер – на 12,8 % ($P < 0,05$), ФВ – на 11,3 % ($P < 0,05$) (табл. 3).

Операція супроводжується порушенням функціональної активності ендотелію судин та характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, що максимально виражена на 12 год післяопераційного періоду в пацієнтів II групи (табл. 3).

Наростання ендотеліальної дисфункції, особливо в пацієнтів II групи, супроводжується гіперкоа-

гуляційним синдромом у доопераційному періоді та проявляється зростанням рівня фібриногену, ФСФ, ТА та ЧРП, відповідно, на 18,5 % ($P < 0,05$), 17,2 % ($P < 0,05$), 8,3 % ($P < 0,05$), 8,2 % ($P < 0,05$) (табл. 4).

Після операційного втручання максимальна активність згортальної системи відмічена у пацієнтів II групи через 12 год після операційного втручання із незначним зниженням активності останньої на 1-шу добу післяопераційного періоду. Схожа тенденція змін активності показників згортальної системи встановлена й у хворих I групи.

Аналізуючи отримані результати, стає зрозуміло і частота післяопераційних тромботичних ускладнень у системі нижньої порожнистої вени, що значно частіше зустрічається у хворих із гострими хірургічними процесами. Так, у пацієнтів I групи частота післяопераційного ТГВ складала 3 (3,8 %) випадки, а у хворих II групи – 7 (16,3 %) випадків.

Постійний УЗДГ моніторинг стану венозного русла нижніх кінцівок у післяопераційному періоді дав можливість діагностувати наявність тромбозу гомілкових вен у 4 спостереженнях на першу добу післяопераційного періоду, а у 6 інших – на третю та четверту доби після операції.

Таблиця 3. Рівень ендотеліальної дисфункції

Показник	Група						
	норма	I група (n=78)			II група (n=43)		
		24 год до операції	12 год після операції	24 год після операції	24 год до операції	12 год після операції	24 год після операції
ET-1, пкг/мл	6,5±0,5	7,2±0,1 ($P < 0,05$)	7,9±0,3 ($P < 0,05$)	7,6±0,2 ($P < 0,05$)	7,8±0,1 ($P < 0,05$)	9,2±0,2 ($P < 0,05$)	8,9±0,1 ($P < 0,05$)
D-димер, нг/мл	<248	186,6±4,9 ($P > 0,05$)	278,4±3,5 ($P < 0,05$)	267,7±2,6 ($P < 0,05$)	317,7±8,4 ($P < 0,05$)	395,5±12,4 ($P < 0,05$)	335,4±7,6 ($P < 0,05$)
Фактор Віллебранда, %	50–150	112±5 ($P > 0,05$)	158±9 ($P < 0,05$)	137±10 ($P > 0,05$)	166±11 ($P < 0,05$)	185±14 ($P < 0,05$)	176±9 ($P < 0,05$)

Таблиця 4. Показники згортальної системи

Показник	Група						
	норма	I група (n=78)			II група (n=43)		
		24 год до операції	12 год після операції	24 год після операції	24 год до операції	12 год після операції	24 год після операції
Фібриноген, г/л	2,7±0,1	2,8±0,1 ($P > 0,05$)	3,1±0,2 ($P < 0,05$)	2,9±0,1 ($P > 0,05$)	3,2±0,1 ($P < 0,05$)	3,9±0,2 ($P < 0,05$)	3,6±0,1 ($P < 0,05$)
Фібринстабілізуючий фактор, с	41,2±3,8	43,2±0,8 ($P > 0,05$)	47,7±1,4 ($P < 0,05$)	44,1±0,5 ($P < 0,05$)	48,7±1,5 ($P < 0,05$)	57,7±1,2 ($P < 0,05$)	53,7±0,6 ($P < 0,05$)
Тромбопластична активність, %	50,7±1,3	52,2±0,4 ($P > 0,05$)	53,8±0,7 ($P < 0,05$)	52,4±0,5 ($P > 0,05$)	54,8±1,2 ($P < 0,05$)	59,4±1,6 ($P < 0,05$)	56,1±1,4 ($P < 0,05$)
Час рекальцифікації плазми, с	113,8±6,1	115,6±3,7 ($P > 0,05$)	118,4±2,6 ($P > 0,05$)	116,8±3,1 ($P > 0,05$)	123,1±1,8 ($P < 0,05$)	129,3±2,0 ($P < 0,05$)	126,5±1,4 ($P < 0,05$)

Висновки. Наростання активності показників системної запальної відповіді у пацієнтів із плановою та ургентною хірургічною патологією відмічається на фоні ендогенної інтоксикації та супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, а згодом і гіперкоагуляційного синдрому. Виявлені порушення приводять до розвитку тромботичного процесу в пацієнтів із хірургічною патологією.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані результати проведених досліджень, є необхідність у розробленні системи заходів, спрямованих на запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хірургічною патологією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Geerts W. H. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 132–175.
2. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1301–1336
3. Emmerich J. Infection and venous thrombosis / J. Emmerich // Pathophysiology of Haemostasis & Thrombosis. – 2002. – Vol. 32, № 5–6. – P. 346–348.
4. Афанасьева А. Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева, И. Н. Одинцова, В. В. Удут // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 67–71.
5. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2008. – С. 850–892.
6. Венозные тромбозы нижних конечностей: возможно ли решение проблемы сегодня? / Л. М. Чернуха, П. И. Никульников, А. А. Гуч, М. О. Агтеменко // Здоров'я України. – 2007. – № 18. – С. 5–7. – Режим доступу до журн. : <http://health-ua.com/articles/2060.html>

Отримано 15.01.13