

ХІРУРГІЯ

© Венгер І.К., Костів С.Я., 2010

УДК: 616.147.23 – 005.6-06]-007.16/007.2

ДИСПЛАСТИЧНІ ЗМІНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЇ ПРИ ТРОМБОЗІ ГЛИБОКИХ ВЕН У ПЛАНОВІЙ ХІРУРГІЇ

Венгер І.К., Костів С.Я.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра хірургії з урологією та анестезіологією № 1, м. Тернопіль

РЕЗЮМЕ: в роботі розглянуто питання особливостей метаболізму сполучної тканини, дисфункції ендотелію та вплив даних порушень на можливість розвитку тромбозу глибоких вен у пацієнтів із плановою хірургічною патологією на фоні тромбопрофілактики. Запропонована схема корекції метаболізму сполучної тканини та дисфункції ендотелію у пацієнтів із можливим розвитком тромбозу глибоких вен.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, дисплазія сполучної тканини, тромбоз глибоких вен, тромбопрофілактика

Вступ. Питання профілактики тромбоемболічних ускладнень залишається одним із найбільш актуальних у плановій хірургії [1].

Впровадження в практику протоколів тромбопрофілактики дозволило знизити частоту розвитку тромбозу глибоких вен (ТГВ), але до кінця не вирішило проблему. Так, частота ТГВ на фоні проведення тромбопрофілактики при застосуванні гепарину складає 15,6 – 25,8 %, а на фоні низькомолекулярних гепаринів – 10,5 – 18,3 % [3].

Тривалість хірургічної патології, використання медикаментозних чинників зумовлюють порушення функції ендотелію, що веде до розвитку дисфункції останнього. Ці зміни поглиблюються при оперативному втручанні як результат відповіді на операційну травму і стрес та застосування міорекласантів під час знеболення [2]. На спровокований ендотелій впливають активовані прозапальні цитокіни, що сприяють посиленню дисфункції ендотелію та сприяють активації згортальної системи організму, як локального, так і системного характеру.

Патологія венозної системи з високою частотою вірогідності поєднується із дисплазією сполучної тканини (ДСТ), що може проявлятися у наявності у пацієнтів гриж, порушенням моторики шлунково-кишкового тракту, дивертикулами кишечника та ін. [4]. В літературних джерелах недостатньо висвітлена проблема поєднання венозної патології, зокрема тромботичного ураження із дисплазією сполучної тканини та дисфункцією ендотелію, а також недостатньо вивчено кореляцію рівня біохімічних маркерів дисплазії сполучної тканини із проявами венозної патології.

Мета роботи. Вивчити можливі механізми розвитку тромбозу глибоких вен у оперованих хворих із плановою хірургічною патологією при проведенні тромбопрофілактики, ґрунтуючись на патогенетичних особливостях розвитку дисфункції ендотелію, запальної відповіді організму, активації згортальної системи та особливостей метаболізму сполучної тканини.

Матеріали та методи. В дослідження включено 129 пацієнтів із плановою хірургічною патологією, що знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічних відділення Тернопільської університетської лікарні. Усім пацієнтам було проведено оперативне втручання. Середній вік пацієнтів склав 59 років. Серед обстежуваних пацієнтів із патологією жовчного міхура було 63 (48,8 %) осіб, із патологією шлунка і дванадцятипалої кишки – 25 (19,4 %) осіб, із патологією простати – 19 (14,7 %) хворих, із патологією кульшового суглоба – 22 (17,1 %) особи.

За ступенем ризику розвитку тромботичних ускладнень пацієнти були розділені наступним чином. Так, пацієнтів із дуже високим ступенем ризику було 11 (8,5 %), із високим ризиком – 23 (17,8 %), із середнім ризиком – 67 (51,9 %), із низьким ризиком – 28 (21,7 %).

Усім пацієнтам проводилась профілактика тромбоемболічних ускладнень згідно зі впровадженими галузевими стандартами.

Стан запальної відповіді вивчали за рівнем С-реактивного білка та прозапальних цитокінів: ІЛ – 1, ІЛ – 6 і ФНП – α . Порушення системи гемостазу вивчали за рівнями фактора Віллебранда та фібрिनотену.

Рівень ДЕ у пацієнтів вивчали за величинами ендотеліну – 1 та D-димеру. Також для вивчення стану дисфункції ендотелію проводили пробу реактивної гіперемії. Останню проводили за методикою D.S.Celermajer (1992) в модифікації О.В. Іванової (1997). Плечову артерію віазулізовували у повздовжньому зрізі на 2-5 см вище ліктьового згину. Діаметр артерії вимірювали в В-режимі від найближчої до найвіддаленішої границі кров – стінка судини, що відповідає лінії інтима – медія стінки судини. Після вимірювання діаметра плечової артерії в спокої проводили пробу реактивної гіперемії. На плече вище місця локації плечової артерії накладали манжетку сфигноманометра і створювали в ній тиск, що був вищим за систолічний артеріальний тиск на 50 мм рт. ст., оклюзія артерії тривала 1,5 хвилини. Через 30-60 с. після декомпресії манжети, що відповідає піку реактивної гіперемії, проводили вимір діаметра плечової артерії.

Оцінку метаболізму сполучної тканини визначали за вмістом різних фракцій оксипроліну (ОП) у плазмі крові згідно з методикою П.Н. Шарєєва. Визначали вміст загального ОП, вільного та зв'язаного ОП.

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили УЗДГ венотної системи нижніх кінцівок.

Результати досліджень та їх обговорення. У післяопераційному періоді тромбоз глибоких вен (ТГВ) серед пацієнтів, що включені в дослідження,

діагностовано у 17 (13,2 %) хворих. У 6 хворих ТГВ не мав клінічних проявів і був діагностований тільки після проведення ультразвукової доплерографії венотної системи нижніх кінцівок.

У хворих із ТГВ встановлено, що оперативне втручання продовжувалось більше 2 год. і проводилось під загальним знеболенням із застосуванням міорелаксантів.

При проведенні аналізу отриманих результатів встановлено, що у всіх пацієнтів у доопераційному періоді рівень С-реактивного білка знаходився в межах нормативних значень, але через 12 та 24 год. після хірургічного втручання у пацієнтів, у яких розвинувся ТГВ, спостерігається значне зростання даного показника, відповідно, на 60 % ($P<0,05$) та 80 % ($P<0,05$) (див. табл. 1).

При визначенні прозапальних цитокінів встановлено, що у пацієнтів без ознак ТГВ останні залишались у межах норми в передопераційному періоді та незначно зростали у післяопераційному періоді. У пацієнтів із розвитком тромбозу глибоких вен після операції ще у доопераційному періоді визначались підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП – α , що перевищували контрольні показники на 22,6 % ($P<0,05$), 18,1 % ($P<0,05$) і 16,1 % ($P<0,05$), відповідно. У наступних серіях досліджень дані показники зростали ще вище у даній групі хворих із максимумом на 24 год. післяопераційного періоду і були вищими за показники норми на 45,7 % ($P<0,05$), 34,9 % ($P<0,05$) та 30,2 % ($P<0,05$), відповідно (див. табл. 1)

Таблиця 1

Стан показників запальної відповіді

Показник	Норма	Пацієнти без ТГВ (n=102)			Пацієнти із ТГВ (n=15)		
		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	0,5±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,8±0,2	0,9±0,1
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-1, пг/мл	33,7±5,2	35,1±1,3	36,0±1,9	35,9±0,8	41,3±2,1	46,9±4,5	49,1±3,8
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ –6, пг/мл	40,1±4,5	39,1±0,8	41,6±1,5	40,9±1,2	47,3±1,9	51,6±2,7	54,1±2,5
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ФНП – α , пг/мл	56,7±5,1	58,3±1,2	59,7±0,9	59,1±1,4	65,8±3,0	69,4±2,5	73,8±2,1
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Прозапальні цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП– α та С-реактивний білок здійснюють прямий пошкоджуючий вплив на ендотелій судин, що проявляється у

зростанні рівня біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, серед яких найбільш чутливими є величина ET-1 та D-димеру. Так, при оцінці отри-

маних результатів у доопераційному періоді не було відзначено зростання даних показників у хворих без ТГВ, а у пацієнтів із ТГВ останні перевищували контрольні значення на 27,7 % ($P<0,05$) та 25,4 % ($P<0,05$) відповідно. Отримані результати вказують на порушення ендотеліальної функції у даної групи пацієнтів ще до проведення оператив-

ного втручання. Аналіз показників післяопераційного періоду (12 год. та 24 год. після операції) у вказаних хворих показав ще вищі рівні ЕТ-1 та D-димеру. Так, ці показники в останній серії досліджень (24 год. післяопераційного періоду) перевищували норму на 102,0 % ($P<0,05$) та 100,8 % ($P<0,05$), відповідно (див. табл. 2).

Таблиця 2

Стан функції ендотелію

Показник	Норма	Пацієнти без ТГВ (n=102)			Пацієнти із ТГВ (n=15)		
		24 год. до операції	12 год. після операції	24 год. після операції	24 год. до операції	12 год. після операції	24 год. після операції
ЕТ – 1, пкг/мл	6,5±0,5	5,3±0,4	5,9±0,5	5,7±0,7	8,3±0,2	9,6±0,3	10,1±0,1
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05
D-димер, нг/мл	<248	-	131±8	143±5	311±7	428±14	498±21
P			> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05

При вивченні результатів проби із реактивною гіперемією встановлено, що у 21 пацієнта, серед яких були пацієнти із тромбозом глибоких вен, виявлено порушення ендотеліальної вазодилатації (розширення просвіту плечової артерії було менше 10 %).

Порушення ендотеліальної функції судинного русла супроводжується активізацією системи гемостазу як на локальному, так і на системному рівнях, що проявлялась гіперкоагулятивним синдромом (табл. 3).

Таблиця 3

Стан загортальної системи

Показник	Норма	Пацієнти без ТГВ (n=102)			Пацієнти із ТГВ (n=15)		
		24 год. до операції	12 год. після операції	24 год. після операції	24 год. до операції	12 год. після операції	24 год. після операції
Фактор Віллебранда, %	50 – 150	74±3	89±2	91±2	145±5	169±3	184±4
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05
Фібриноген г/л	2 – 4	2±1	3±2	3±1	6±1	7±2	9±1
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05

У хворих із ТГВ спостерігається підвищення рівня фібриногену перед оперативним втручанням на 100,0 % ($P<0,05$). Рівень фактора Віллебранда у даної категорії хворих і у даній серії досліджень не перевищував нормативні значення, хоча у післяопераційному періоді у другій і третій серії досліджень зростає на 69,0 % ($P<0,05$) та 84,0 % ($P<0,05$) відповідно. Схожа тенденція змін у післяопераційному періоді була виявлена і у динаміці змін рівня фібриногену (див. табл. 3).

У всіх пацієнтів проводили визначення рівня різних фракцій оксипрліну для визначення ступеня дисплазії сполучної тканини. Вказане обстеження дозволило виявити пацієнтів із прихованою функ-

ціональною недостатністю венозної системи. Так, аналіз отриманих результатів дослідження показав, що порушення метаболізму сполучної тканини було виявлено у 25 (19,4 %) хворих у доопераційному періоді. Саме серед пацієнтів із прихованою функціональною недостатністю у 17 (68,0 %) випадках після операції було діагностовано ТГВ. Вказані хворі у передопераційному періоді мали підвищений рівень усіх досліджуваних фракцій оксипрліну на відміну від пацієнтів без патології венозної системи. Рівень загального ОП у хворих із ТГВ перевищував контрольні значення на 37,9 %, вільного ОП – на 47,6 % ($P<0,05$), зв'язаного ОП – на 34,3 % ($P<0,05$) (див. табл. 4)

Рівень дисплазії сполучної тканини

Показник	Норма	Пацієнти без ДСТ (n=94)	Пацієнти із ДСТ (n=23)
Загальний ОП, мкмоль/л Р	20,3±2,1	19,8±1,7 > 0,05	28,0±2,9 <0,05
Вільний ОП, мкмоль/л Р	12,4±2,7	12,6±2,1 > 0,05	18,3±1,8 <0,05
Зв'язаний ОП, мкмоль/л Р	7,3±1,8	6,9±1,4 > 0,05	9,8±2,5 <0,05

Отримані результати обміну ОП вказують на дисбаланс між процесами синтезу і розпаду із спрямуванням у бік деградації із порушенням синтезу останнього у пацієнтів із прихованою функціональною недостатністю венозної системи у післяопераційному періоді.

Нами була запропонована схема передопераційної корекції дисплазії сполучної тканини та дисфункції ендотелію у пацієнтів із ознаками даних порушень. Остання включала введення препарату «Міксидол» у дозі 200 мг (4 мл) внутрішньовенно крапельно 1 р/д 5 – 7 діб, полівітамінні комплекси як в доопераційному, так і після операції, «Актовегін» 80 мг на 200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу за 5 днів до оперативного втручання, L-аргінін по 2 капсули 2 рази на добу як до, так і в післяопераційному періодах.

Висновки. Тривале протікання хірургічної патології супроводжується активацією прозапальних цитокінів із порушенням функції ендотелію та активацією системи гемостазу, як на локальному, так і на системному рівні. Порушення обміну оксипроліну в бік порушення синтезу останнього у пацієнтів із дисплазією сполучної тканини вказує на зниження еластичності венозної стінки, що є однією із передумов розвитку тромботичного процесу. Вивчення даних факторів у доопераційному періоді дозволяє виявити групу пацієнтів, у яких можливий підвищений ризик розвитку тромбозу глибоких вен у післяопераційному періоді, та вимагає не тільки корекції тромбопрофілактики, але й модифікації функції еластичного каркасу венозної системи та корекції ендотеліальної дисфункції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кудряшова Б.А. Венозные тромбозы и тромбоемболия легочных артерий (венозные тромбоемболические осложнения)/Кудряшова.А.// Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению. Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта и Ассоциация флебологов России. – 2006. – С. 15.
2. Поливода С.М. Дисфункція сполучної тканини та патофізіологічний механізм ремоделювання артерій еластичного типу у пацієнтів із гіпертонічною хворобою / Поливода С.М., Черепок О.О., Сичов Р.О. // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №4. – С. 134-137.
3. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement/ Bergqvist D. et al.// N. Engl. J. Med. – 1996. – № 335. – P. 696-700.
4. Vora S.K. Catastrophic antiphospholipid syndrome / Vora S.K., Asherson R.A., Erkan D.// Intensive Care Med. – 2006. – № 21. – P. 144-159.

SUMMARY

DYSPLASTIC CHANGES THE CONNECTIVE TISSUE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT DEEP VEIN THROMBOSIS IN THE PLANNED SURGERY

Venger I.K., Kostiv S.Ya.

In this paper we considered features of the connective tissue metabolism, endothelial dysfunction and the impact these violations to the possibility of developing deep vein thrombosis in patients with planned surgical pathology on the background trombprevention. The proposed correction scheme the metabolism of connective tissue and endothelial dysfunction in patients with possible development of deep vein thrombosis.

Key words: endothelial dysfunction, dysplasia of connective tissue, deep vein thrombosis, trombprevention