

УДК 616.14–007.64–036.87

В.Б. ГОЦИНСЬКИЙ, Р.С. КОХАН

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, кафедра хірургії, Тернопіль***ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ РЕЦИДИВІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ**

У 65 хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок проведено визначення маркерів ендотеліальної дисфункції (ЦЕК – циркулюючих ендотеліальних клітин, sVCAM-1, P-селектин, E-селектин, t-PA, ендотелін-1) до виконання операції ендоваскулярної лазерної коагуляції вен (ЕВЛК) у ранньому (10 днів) та пізньому (60 днів) післяопераційному періоді. Встановлено значне підвищення вищезначених показників до операції ЕВЛК та їх незначне зниження у післяопераційному періоді. У 51 хворого, котрі однакові за стадією, віком та статтю із попередньою групою хворих, з метою корекції ендотеліальної дисфункції, за два тижні до ЕВЛК та впродовж двох місяців після операції були застосовані флеботропні препарати (детралекс та кверцетин). Нами констатовано, що застосування вищезначеної комбінації препаратів є ефективним засобом відновлення функціонального стану ендотелію, про що свідчить суттєве зменшення показників ЦЕК та sVCAM-1 у післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** варикозна хвороба, ендотеліальна дисфункція, рецидив варикозної хвороби

**Вступ.** Питання післяопераційного рецидиву варикозної хвороби не знято з порядку денного. Не зважаючи на запровадження іноваційних методів діагностики варикозної хвороби нижніх кінцівок (ВХНК) та її хірургічного лікування післяопераційний рецидив варикозної хвороби нижніх кінцівок (ПРВХНК) зберігається в межах від 7% до 65% [5, 6, 18, 19, 20, 22].

Якщо внаслідок усунення технічних та тактичних помилок можна в деякій мірі вплинути на зменшення кількості ПРВХНК [1, 16, 18], то залишаються фактори, що сприяють ПРВХНК. Це стосується прогресування захворювання за інших причин і підпадають під поняття несправжній рецидив [2, 6, 17, 21].

У цьому плані не можна обійти увагою феномен «лейкоцитарного ролінгу» у пацієнтів з венозною гіпертензією, який тісно пов'язаний із «shear»-стресом. У таких пацієнтів близько 30% циркулюючих лейкоцитів є у «пастці» або втрачені у дистальній частині нижньої кінцівки. Кінцевим етапом цього феномену є адгезія лейкоцитів через ендотелій. Це явище має певні стадії, що отримали наукову назву «каскад адгезії» [9, 10, 11, 12, 14].

Останнім часом з'явилися наукові публікації, що пов'язують виникнення та прогресування ВХНК з ендотеліальною дисфункцією [4, 7, 8, 13, 15].

Вищезгадані патогенетичні ланки розвитку ВХНК можуть бути причиною її прогресування у післяопераційному періоді, враховуючи системний характер патологічних змін як у поверхневій, так і глибокій венозних системах нижніх кінцівок [3].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив комплексної флеботропної терапії на динаміку маркерів ендотеліальної дисфункції у прооперованих хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок.

**Матеріали та методи.** Результати дослідження базуються на аналізі 65 хворих, прооперованих з приводу ВХНК (перша група). За міжнародною класифікацією CEAP пацієнтів з С<sub>2</sub> було 37, С<sub>3</sub> – 23 та хворих із С<sub>4</sub> – 5. Вік хворих був 45±5,7 року. Жінок – 45, чоловіків – 20. Інші 51 хворі (друга група) протягом двох тижнів до операції та 60 днів після операції отримували флеботропну терапію – детралекс® по 0,5 г два рази на добу та кверцетин по 1 г (1/2 чайної ложки) три рази на добу. За міжнародною класифікацією CEAP пацієнтів з С<sub>2</sub> було 30, С<sub>3</sub> – 19 та хворих із С<sub>4</sub> – 2. Вік – 48±6,4 року. Жінок – 35, чоловіків – 16. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: запальні захворювання у стадії загострення, злоякісні новоутвори, вагітність, варикозне розширення вен таза, системна дисплазія сполучної тканини, варикоцеле у чоловіків, венозні та артеріальні тромбози, оклюзійні захворювання периферичних артерій, супутня артеріальна патологія та ішемічна хвороба серця, застосування гормональних препаратів при контрацепції або як замісної терапії.

Функціональний стан глибокої та поверхневої венозної системи нижніх кінцівок визначався за допомогою ультразвукового кольорового дуплексного сканування вен. Для цього був використаний апарат Vivid 3 («Дженерал Електрик», США) з датчиком частотою 5-10 МГц та відповідним стандартним пакетом програмного забезпечення вказаної фірми для обстеження венозної системи.

Ендовенозну лазерну коагуляцію вен (ЕВЛК) здійснювали вітчизняним портативним високоінтенсивним напівпровідниковим (діодним) лазерним апаратом «Ліка-хірург», виробництва Черкаського МПП «Фотоніка Плюс» із довжиною хвилі – 1470 нм, потужністю 10–12,5 Вт. Позиція світловоду контролювалась лазерним черво-

ним пілотним випромінюванням або інтраопераційною ультразвуковою діагностикою. Втручання здійснювали під загальним знеболенням або спинномозковою анестезією за протоколом, поданим Л.М. Чернухою та співавторами, який включав: кросектомію; хірургічну обробку притоків великої і малої підшкірних вен з використанням міні-доступів; ендовазальну лазерну коагуляцію стовбурів підшкірних вен; пересічення і перев'язування пронизних вен з використанням міні-доступів або за допомогою субфасціальної дисекції вен; катетерну склеротерапію тамні-флебектомію за Мюлером.

Ендотеліальну дисфункцію оцінювали шляхом визначення рівня її маркерів: Р-селектину, Е-селектину, тканинного активатора плазміногену, ендотеліну-1, молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу (sVCAM-1-soluble vascular cellular molecula), циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК). Дані показники досліджувалися у пацієнтів першої та другої групи. Забір крові здійснювали інтраопераційно шляхом пункції ліктьової вени передпліччя і стовбура варикозно-розширеної великої підшкірної вени, відступаючи від сафено-фemorального співустя, дистальніше на 2 см. ЦЕК визначали за методикою J. Hladovec в інтерпретації Н.Н. Петрищева і співавт. (2001). Концентрації Р-селектину, Е-селектину, тканинного активатора плазміногену, молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу (sVCAM-1-soluble vascular cellular molecula) визначали з використанням наборів фірми «Bender MedSystems» (Австрія) для імуноферментного аналізу (ІФА) згідно з інструк-

цією виробника. Концентрацію ендотеліну-1 встановлювали з використанням наборів фірми «Biomedica» (Канада) для ІФА згідно з інструкцією виробника. Оцінка реакції проводилася на мікропланшетном напівавтоматичному фотометрі SUNRISE («Tescan», Австрія) за допомогою промивної станції Hydroflex («Tescan», Австрія), що дозволяло стандартизувати ці методи. Контролем були досліджувані показники у 30 здорових людей, які за віком та статтю були співставлені із пацієнтами груп, що досліджувалися. Маркери ендотеліальної дисфункції також визначались у ранньому (10 день після операції) та пізньому післяопераційному періоді (60 днів після операції). Кров на дослідження забиралась із стегнової вени, прооперованої з приводу ВХНК та ліктьової вени.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали методом варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин та їх похибок оцінювали за критеріями Стюдента-Фішера. Обробка цифрових даних проводилася за методом Стюдента в програмі Excel на персональному комп'ютері. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5 % ( $p \leq 0,05$ ). Для кожної досліджуваної величини обчислювалась середня арифметична виважена (М) за формулою:  $M = (\sum V \times P) / n$ , де Р – числа випадків спостереження даної ознаки; V – варіанта.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналіз біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції (табл.1) свідчить про наявність явних ознак ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ВХНК.

Таблиця 1

Біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції до операції в зразках крові з великої підшкірної вени і ліктьової вени у хворих на ВХНК (n = 116)

Показник	Контроль (n=30)	ВПВ	Ліктьова вена
ЦЕК, клітин $\times 10^4$ /л	3,67 $\pm$ 1,47*	7,13 $\pm$ 1,72*	4,6 $\pm$ 1,1*
sVCAM-1, нг/мл	248,53 $\pm$ 1,96*	356,76 $\pm$ 11,78*	339,1 $\pm$ 58,7*
Р-селектин, нг/мл	158,47 $\pm$ 1,61*	188,73 $\pm$ 8,89*	176,7 $\pm$ 22,5*
Е-селектин, нг/мл	40,5 $\pm$ 1,1*	47,47 $\pm$ 4,93*	43,7 $\pm$ 8,6*
t-РА, нг/мл	3,4 $\pm$ 1,07	3,7 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,9
Ендотелін-1, пмоль/л	2,24 $\pm$ 0,015	1,85 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,1

\* –  $p < 0,05$

Так, кількість циркулюючих ендотеліальних клітин у венозній крові ураженою варикозною хворобою нижньої кінцівки виявилась значно вище в порівнянні із венозною кров'ю, взятою з ліктьової вени. Це свідчить про локальність патологічних процесів при ВХНК і доводить високу значимість даного маркера ендотеліальної дисфункції при цій патології.

Також виявлена різниця у показнику sVCAM-1, визначеного у венозній крові, взятої із ВПВ та із ліктьової вени. Це вказує на порушення взаємодії

ендотеліоцитів із клітинами периферичної крові. Так, підвищена експресія молекули адгезії sVCAM-1 в стінку вени є ознакою міграції лейкоцитів крізь ендотелій і підтримання запального процесу в ній. Вищезазначене доводить, що в розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок, одну з ключових ролей відіграє запалення на тлі функціонально зміненого і активованого ендотелію.

Аналіз отриманих результатів (табл. 2) свідчить про суттєве підвищення рівня ЦЕК до 9,25 $\pm$ 1,6 клітини  $\times 10^4$ /л ( $p < 0,05$ ) у ранньому післяопераційному

періоді. Аналогічна ситуація спостерігається із показником sVCAM-1. Так, нами відзначено підвищення цього показника до  $425,4 \pm 53,7$  нг/мл. Це явище можна пояснити пошкодженням ендотелію вени під час її

коагуляції та посиленням запальної реакції у стінці коагульованої вени. У пізньому післяопераційному періоді вищезгадані показники значно зменшуються, але не повертаються до контрольних.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників ендотеліальної дисфункції до операції та в післяопераційному періоді у хворих першої групи (n=65)

Показник	Контроль (n=30)	До операції	Через 10 днів після операції	Через 60 днів після операції
ЦЕК, клітин $\times 10^4$ /л	$3,67 \pm 1,44^*$	$7,13 \pm 1,72^*$	$9,53 \pm 1,96^*$	$4,43 \pm 1,09^*$
VCAM-1, нг/мл	$248,53 \pm 1,93^*$	$356,76 \pm 11,78^*$	$477,4 \pm 18,69^*$	$264,57 \pm 24,13^*$
P-селектин, нг/мл	$158,47 \pm 1,56^*$	$188,73 \pm 8,89^*$	$178,7 \pm 4,54^*$	$157,57 \pm 7,35^*$
E-селектин, нг/мл	$40,5 \pm 1,09^*$	$47,47 \pm 4,93^*$	$33,4 \pm 4,0^*$	$25,26 \pm 3,0^*$
t-PA, нг/мл	$3,4 \pm 1,07$	$3,7 \pm 0,6$	$3,6 \pm 1,04$	$3,9 \pm 1,7$
Ендотелін-1, пмоль/л	$2,24 \pm 0,016$	$1,85 \pm 0,4$	$2,78 \pm 0,28$	$2,46 \pm 0,24$

\*-  $p < 0,05$

В той же час спостерігається тенденція до зниження концентрації P та E селективнів нижче доопераційних рівнів, як у ранньому, так і пізньому післяопераційному періоді, що, на нашу думку, є гарною прогностичною ознакою. Різниця в концентраціях ендотеліну-1 та тканевого плазменогену (t-PA) у до та післяопераційному періодах була незначною.

Виходячи із отриманих даних, найбільш достовірними показниками для прогнозування

та корекції ендотеліальної дисфункції є показники рівня ендотелімії (ЦЕК) та молекул адгезії судинного ендотелію I типу (sVCAM-1).

Тому для оцінки впливу на функціональний стан ендотеліальної системи у післяопераційному періоді препаратів детралексу та кверцетину, ми використали два показники: ЦЕК та sVCAM-1.

Таблиця 3

Показники ендотеліальної дисфункції після флеботропної корекції у післяопераційному періоді (n=51)

Показник	Контроль (n=30)	До операції	Через 10 днів після операції		Через 60 днів після операції	
			1 група	2 група	1 група	2 група
ЦЕК, клітин $\times 10^4$ /л	$4,3 \pm 1,2^*$	$7,67 \pm 2,3^*$	$9,25 \pm 1,6^*$	$8,02 \pm 0,9^*$	$5,17 \pm 1,3^*$	$5,1 \pm 0,7^*$
sVCAM-1, нг/мл	$234,2 \pm 57,6^*$	$384,2 \pm 66,3^*$	$425,4 \pm 53,7^*$	$287,5 \pm 46,3^*$	$273,7 \pm 48,1^*$	$251,8 \pm 86,9^*$

\*-  $p < 0,05$

Аналізуючи показники ЦЕК та sVCAM-1 (табл. 3) можна стверджувати, що вищезначені флеботропні препарати суттєво зменшують прояви ендотеліальної дисфункції в ранньому та пізньому післяопераційному періоді. Так, показник ЦЕК через 2 місяці після операції склав  $5,1 \pm 0,7$  клітини  $\times 10^4$ /л ( $p < 0,05$ ), що значно нижче ніж до операції –  $7,67 \pm 2,3$  клітини  $\times 10^4$ /л ( $p < 0,05$ ) та практично однаковий із здоровими людьми. Аналогічна ситуація спостерігається із показником sVCAM. Таким чином, комбінація детралексу та кверцетину має перехресну дію – приводить до нормального функціонального стану ендотелію вени та зменшенню проявів його лейкоцитарної інфільтрації.

**Висновки.** 1. Оперативне втручання з приводу варикозної хвороби нижніх кінцівок зменшує прояви ендотеліальної дисфункції, але повністю її не ліквідує, що може бути однією з причин післяопераційного рецидиву варикозної хвороби.

2. Використання флеботропних препаратів детралекс та кверцетин може бути одним із засобів попередження післяопераційного рецидиву варикозної хвороби, враховуючи те, що вони позитивно впливають на функціональний стан ендотелію, нівелюючи прояви ендотеліальної дисфункції.

3. Маркери ендотеліальної дисфункції ЦЕК та sVCAM-1 можуть бути використані як прогностичний критерій післяопераційного рецидиву варикозної хвороби.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Венгер І. К. Основні причини формування рецидиву варикозної хвороби вен нижніх кінцівок після хірургічного лікування / І.К. Венгер, М.В. Чорненький, С.Я. Костів // Шпитальна хірургія. — 2011. — № 2. — С. 18—23.
2. Гоцинський В.Б. Деякі питання патогенезу варикозної хвороби нижніх кінцівок: дані гістологічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних досліджень / В.Б. Гоцинський, Р.С. Кохан // Вісник наукових досліджень. — 2015. — № 4. — С. 50—55.
3. Гоцинський В.Б. Особливості перебудови глибокої венозної системи при варикозній хворобі нижніх кінцівок / В.Б. Гоцинський, Р.С. Кохан // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 67—72.
4. Дисфункция эндотелия у больных варикозной болезнью нижних конечностей и возможные её коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М.Стойко, В.Г. Гудымович [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2010. — Т. 16. — № 4. — С. 57—60.
5. Качинський А.Е. Функциональное состояние эндотелия при различных классах хронической венозной недостаточности / А.Е. Качинський, Л.В. Никифорова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова — 2013. — №1. — С. 50—57
6. Сафонов В.А. Рецидив варикозной болезни. Причины возникновения, методы диагностики и лечения / В.А. Сафонов, Д.Ф. Громадський, С.В. Ненарочнов // Бюллетень СО РАМН. — 2013.—Т. 33, № 3. — С. 46—51.
7. Смирнов А.А. Рецидив варикозного расширения вен нижних конечностей. / А.А. Смирнов, Л.К. Куликов, Ю.А. Привалов // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23. — № 4. — С. 447—451.
8. Стойко Ю.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции / Ю.М.Стойко, В.Г. Гудымович, А.М. Никитина // Consilium Medicum, Хирургия. — 2012. — № 1. — С. 10—13.
9. Шевченко Ю.Л. Основы клинической флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко — М.: ЗАО «Шико», 2013. — 336 с.
10. Aunapuu M. Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins / M. Aunapuu, A. Arend // Vasa. — 2005. — Vol. 34, №3.— P. 170—175.
11. Dalsing M.C. Chronic deep venous insufficiency: what is new? // International Angiology. — 2007. — Vol. 26, № 2 — P. 43—44.
12. Expression of molecular mediators of apoptosis and their role in the pathogenesis of lower extremity varicose veins / E. Ascher, T. Jacob, A. Hingorani [et al.] // Journal of Vascular Surgery. — 2001. — Vol. 33, № 5. — P. 1080—1086.
13. Kucukguven A. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins / A Kucukguven, R. A. Khalil // Curr. Drug Targets. — 2013. — Vol. 14 (3). — P. 287—324.
14. Nicolaidis A.N. Chronic venous disease and the leukocyteendothelium interaction: from symptoms to ulceration / A.N. Nicolaidis // Angiology. — 2005. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 11—19.
15. Raffetto J.D. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation / J. D. Raffetto, R. A. Khalil // Phlebology. — 2008. — Vol. 23, № 2. — P. 85—98.
16. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years / L. Rasmussen, M. Lawaetz, L. Bjoern [et al.] // Journal of Vascular Surgery. — 2013. — Vol. 58, № 2. — P. 421—426.
17. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. REVAS group / M.R. Perrin, J.J. Guex, C.V. Ruckley [et al.] // Cardiovasc. Surg. — 2000. — Vol. 8, № 4. — P. 233—245.
18. Recurrent varicose veins after surgery: a new appraisal of a common and complex problem in vascular surgery / T. Kostas, C.V. Ioannou, E. Touloupakis [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2004. — Vol. 27, № 3. — P. 275—282.
19. Robertson L. Epidemiology of chronic venous disease / L. Robertson, C. Evans, F.G. Fowkes // Phlebology. — 2008. — Vol. 23, № 3. — P. 103—111.
20. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins / J.L. Beebe-Dimmer, J.R. Pfeifer, J.S. Engle, D. Schottenfeld // Ann Epidemiol. — 2005. — Vol. 15, № 3. — P. 175—184.
21. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document / B. Eklof, M. Perrin, K.T. Delis [et al.] // Journal of Vascular Surgery. — 2009. — Vol. 49, № 2. — P. 498—501.
22. Winterborn R. J. Causes of varicose vein recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein / R. J. Winterborn, C. Foy, J. J. Earnshaw // J. Vasc. Surg. — 2004. — Vol. 40. — № 4. — P. 634—39.

V.B. GOSHCHYNSKYI, R.S. KOKHAN

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky, Educational-Scientific Institute of Postgraduate Education, Department of Surgery, Ternopil*

**THE MEANING OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE POSTOPERATIVE RECURRENT VARICOSE DISEASE LOWER LIMBS AND ITS CORRECTION**

In 65 patients with varicose disease lower extremities carry out definition of markers endothelial dysfunction (CEK-circulating endothelial cells, sVCAM-1, P-selectin, E-selectin, t-PA, endothelin-1) to the operation of endovascular laser coagulation veins (EVLK) in early (10 days) and late (60 days) postoperative period. In 51 patients, identical in stage, age and sex from a previous group of patients, with the aim of correction of endothelial dysfunction for two weeks to EVLK and for two months after the operation were applied flebotropi drugs (detralex and quercetinum).

Found a considerable increase these indicators to EVLK and a slight decrease in postoperative period. The application combinations of detralex and quercetinum are effective means of restoring the functional condition of endothelium, as evidenced by significantly reducing the index of CEK and VCAM-1 in the postoperative period.

The use of flebotropni drugs detralex and quercetinum may be one of the means of prevention of postoperative recurrence of varicose disease, taking into account that they have a positive influence on functional condition of endothelium, leveling the manifestations of endothelial dysfunction.

**Key words:** varicose disease, endothelial dysfunction, recurrent varicose disease

**Стаття надійшла до редакції: 07.04.2016 р.**