

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

© Л. Я. КОВАЛЬЧУК, О. Л. КОВАЛЬЧУК, С. Я. КОСТИВ, І. К. ВЕНГЕР, І. А. НЕНАШКО

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Системна запальна відповідь як предиктор ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляційного синдрому

L. YA. KOVALCHUK, O. L. KOVALCHUK, S. YA. KOSTIV, I. K. VENHER, I. A. NENASHKO

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AS A PREDICTOR OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HYPER COAGULATION SYNDROME

У роботі представлені результати дослідження показників системної запальної відповіді у пацієнтів із плановою та ургентною хірургічною патологією. Встановлено зростання даних показників на фоні ендогенної інтоксикації, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та зростанню активності згортальної системи. Частота тромботичних ускладнень є достовірно вищою у пацієнтів з ургентною патологією та становить 10,5 проти 2,0 % пацієнтів із плановими хірургічними захворюваннями.

The results of studies of indicators of the systemic inflammatory response in patients with planned and urgent surgical pathology are presented in the article. It was established the growth of these indicators on the background of endogenous intoxication, contributing to the development of endothelial dysfunction and increasing of coagulation system activity. The frequency of thrombotic complications is significantly higher in patients with urgent pathology and is 10,5 against 2,0 % in patients with planned surgical diseases.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. В останні роки відмічається збільшення частоти періопераційних ускладнень, серед яких частка венозних тромбоемболічних ускладнень займає чільне місце. При наявності тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок ризик ТЕЛА складає не менше 5–10 % випадків [1, 6]. В Україні ТЕЛА ускладнюють 0,1–0,3 % хірургічних втручань та діагностуються у 12 % випадків автопсій [5].

Серед причин збільшення кількості періопераційних ускладнень вказується на збільшення тривалості та об'єму операційних втручань, підвищення травматизації тканин, застосування міорелаксантів [2].

Хірургічні захворювання, як гострого, так і хронічного характеру, супроводжуються розвитком системної запальної відповіді (СЗВ) [3]. СЗВ передбачає генералізацію запального процесу із накопиченням у крові ендотоксинів, прозапальних цитокінів, що можуть реалізовувати свої ефекти як на місцевому, так і на загальному рівнях [4].

На даний час недостатньо вивчено вплив СЗВ при хірургічній патології на розвиток ендотеліальної дисфункції та активації згортальної системи крові.

Мета роботи: вивчити закономірності впливу системної запальної відповіді на розвиток ендоте-

ліальної дисфункції та тромботичного процесу у пацієнтів із хірургічною патологією.

Матеріали і методи. В роботу включено 87 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КЗТОР “Тернопільська університетська лікарня”. Пацієнти були поділені на 2 групи: до I групи увійшли 49 хворих із плановою хірургічною патологією, II групу склали 38 пацієнтів з ургентними хірургічними захворюваннями. Усім пацієнтам було проведено оперативне лікування основної хірургічної патології.

Для визначення рівня системної запальної відповіді проводили вивчення рівнів С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α ; стан ендотоксемії визначали за даними 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);

величину ендотеліальної дисфункції вивчали за концентрацією 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).

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді проводився УЗДГ моніторинг стану венозного русла нижніх кінцівок. Протягом періопераційного періоду хворі отримували антикоагулянти відповідно до галузевих стандартів.

Результати досліджень та їх обговорення. Хірургічні захворювання як планового, так і urgen-

тного характеру приводять до зростання показників системної запальної відповіді. Остання передусім виявляється у підвищенні рівня СРБ: у пацієнтів 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 пацієнтів II групи – на 240 % ($P < 0,05$), 40,1 % ($P < 0,05$), 28,2 % ($P < 0,05$), 21,3 % ($P < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Показники системної запальної відповіді

Група		Показник			
		С-реактивний білок, 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
I група (n=49)	24 год до операції	0,6 \pm 0,1 ($P > 0,05$)	37,4 \pm 1,7 ($P > 0,05$)	43,7 \pm 0,9 ($P > 0,05$)	59,3 \pm 1,0 ($P < 0,05$)
	12 год після операції	0,8 \pm 0,2 ($P < 0,05$)	42,3 \pm 2,0 ($P < 0,05$)	49,2 \pm 1,9 ($P < 0,05$)	63,9 \pm 1,5 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	0,7 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	39,9 \pm 1,2 ($P < 0,05$)	48,1 \pm 0,7 ($P < 0,05$)	60,7 \pm 0,8 ($P > 0,05$)
II група (n=38)	24 год до операції	0,8 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	41,8 \pm 0,6 ($P < 0,05$)	47,2 \pm 1,2 ($P < 0,05$)	64,7 \pm 1,9 ($P < 0,05$)
	12 год після операції	1,2 \pm 0,2 ($P < 0,05$)	47,2 \pm 2,3 ($P < 0,05$)	51,4 \pm 0,3 ($P < 0,05$)	68,8 \pm 1,3 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	0,9 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	44,9 \pm 1,1 ($P < 0,05$)	50,1 \pm 0,7 ($P < 0,05$)	67,0 \pm 0,6 ($P < 0,05$)

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

Зростання рівня показників системної запальної відповіді супроводжується зростанням величи-

ни ендогенної інтоксикації та проявляється достовірним збільшенням гематологічних показників інтоксикації в обстежуваних пацієнтів обох груп ще у передопераційному періоді (табл. 2).

Операційне втручання призводить до зростання величини гематологічних індексів інтоксикації і

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
ЛШ	1,0	1,61 \pm 0,27 *	2,79 \pm 0,14 **	1,71 \pm 0,08 *	3,10 \pm 0,16 **
ЛІ	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**

Примітка. * – достовірність різниці між нормою та групами до лікування ($P < 0,05$); ** – достовірність різниці між показниками до лікування і після операції ($P < 0,05$).

найбільш виражене у хворих з 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 нормативних показників. У пацієнтів II групи в передопераційному періоді рівень ET-1 перевищував норму на 20,0 % ($P < 0,05$), D-димеру – на 12,8 % ($P < 0,05$), ФВ – на 11,3 % ($P < 0,05$) (табл. 3).

Операційне втручання супроводжувалось порушенням функціональної активності ендотелію судин та розвитком ендотеліальної дисфункції, що

Таблиця 3. Рівень ендотеліальної дисфункції

Група		Показник		
		ET-1, пкг/мл	D-димер, нг/мл	Фактор Віллебранда, %
Норма		6,5±0,5	<248	50–150
I група (n=49)	24 год до операції	7,2±0,1 ($P < 0,05$)	189,1±4,7 ($P > 0,05$)	110±7 ($P > 0,05$)
	12 год після операції	7,9±0,3 ($P < 0,05$)	279,4±3,8 ($P < 0,05$)	159±8 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	7,6±0,2 ($P < 0,05$)	267,4±28 ($P < 0,05$)	136±11 ($P > 0,05$)
II група (n=38)	24 год до операції	7,8±0,1 ($P < 0,05$)	317,4±8,9 ($P < 0,05$)	167±12 ($P < 0,05$)
	12 год після операції	9,2±0,2 ($P < 0,05$)	395,8±12,3 ($P < 0,05$)	186±13 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	8,9±0,1 ($P < 0,05$)	335,1±7,4 ($P < 0,05$)	177±8 ($P < 0,05$)

максимально була виражена на 12 год післяопераційного періоду в пацієнтів з ургентною хірургічною патологією (табл. 3).

Наростання ендотеліальної дисфункції, особливо у пацієнтів II групи, супроводжувалось розвитком гіперкоагуляційного синдрому ще у доопераційному періоді та проявлялось зростанням рівня

фібриногену, ФСФ, ТА і 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).

У післяопераційному періоді максимальна активність згортальної системи відмічена у пацієнтів II групи через 12 год після операційного втручання із незначним зниженням активності останньої на 1-шу

Таблиця 4. Показники згортальної системи

Група		Показник			
		Фібриноген, г/л	Фібринстабілізуючий фактор, с	Тромбопластична активність, %	Час рекальцифікації плазми, с
Норма		2,7±0,1	41,2±3,8	50,7±1,3	113,8±6,1
I група (n=49)	24 год до операції	2,8±0,1 ($P > 0,05$)	43,1±0,7 ($P > 0,05$)	52,3±0,5 ($P > 0,05$)	115,7±3,8 ($P > 0,05$)
	12 год після операції	3,1±0,2 ($P < 0,05$)	47,9±1,2 ($P < 0,05$)	53,7±0,8 ($P < 0,05$)	118,5±2,7 ($P > 0,05$)
	24 год після операції	2,9±0,1 ($P > 0,05$)	44,0±0,7 ($P < 0,05$)	52,5±0,6 ($P > 0,05$)	116,9±3,0 ($P > 0,05$)
II група (n=38)	24 год до операції	3,2±0,1 ($P < 0,05$)	48,3±1,9 ($P < 0,05$)	54,9±1,3 ($P < 0,05$)	123,2±1,9 ($P < 0,05$)
	12 год після операції	3,9±0,2 ($P < 0,05$)	57,8±1,4 ($P < 0,05$)	59,4±1,7 ($P < 0,05$)	129,4±2,1 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	3,6±0,1 ($P < 0,05$)	53,9±0,4 ($P < 0,05$)	56,2±1,5 ($P < 0,05$)	126,6±1,5 ($P < 0,05$)

добу післяопераційного періоду. Схожу тенденцію змін активності показників згортальної системи встановлено і у хворих I групи.

Виходячи з отриманих результатів, стає зрозумілою і частота тромботичних ускладнень, що значно частіше виникають у хворих із гострими хірургічними процесами. Так, у пацієнтів I групи частота післяопераційного ТГВ склала 1 (2,0 %) випадок, а у хворих II групи – 4 (10,5 %) випадки.

Необхідно відмітити, що постійний УЗДГ моніторинг стану венозного русла нижніх кінцівок дав можливість виявити появу тромбозу гомілкових вен у двох спостереженнях на першу добу післяопераційного періоду, а у трьох інших – на третю та четверту доби після операції.

Висновки. У пацієнтів із плановою та ургентною хірургічною патологією відмічається наростання активності системної запальної відповіді, яка за рахунок ендогенної інтоксикації сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, а згодом і гіперкоагуляційного синдрому. Вказані зміни спричиняють розвиток 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. Аттеменко // Здоров'я України. – 2007. – № 18. – С. 5–7. – Режим доступу до журн. : // <http://health-ua.com/articles/2060.html>

Отримано 05.07.11