

УДК 616.135/125 -82/12.93-089.235.

© Л. Я. КОВАЛЬЧУК, С. Я. КОСТИВ, І. А. НЕНАШКО

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

Місце ендотеліальної дисфункції в розвитку післяопераційних тромбозів у системі нижньої порожнистої вени

L. YA. KOVALCHUK, S. YA. KOSTIV, I. A. NENASHKO

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

PLACE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE THROMBOSIS IN THE IVC SYSTEM

У роботі розглянуто особливості розвитку ендотеліальної дисфункції та місце останньої в розвитку тромбозів глибоких вен у системі нижньої порожнистої вени у пацієнтів хірургічних стаціонарів після оперативних втручань. Встановлено, що післяопераційна активація системної запальної відповіді призводить до суттєвих порушень функції ендотелію та активує фактори згортальної системи крові. Серед пацієнтів, включених у дослідження, тромбоз глибоких вен розвинувся у 22,4 %. Виявлення порушень функції ендотеліальної системи зумовлює потребу корегуючого впливу на останню у періопераційному періоді.

The work adduces the features of endothelial dysfunction and its place in the development of deep vein thrombosis in the IVC system in patients after surgery. It was established that postoperative activation of systemic inflammatory response leads to serious disturbances of endothelial function and activates factors coagulation blood system. Among the patients included in the study, deep vein thrombosis developed in 22.4 %. Revealing of disorders of endothelial function leads to the need for remedial effects of the last in the perioperative period.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Актуальним питанням хірургії сьогодення є венозні тромбоемболічні ускладнення, що негативно впливають на результати лікування пацієнтів із плановою та ургентною хірургічною патологією. Венозні тромбоемболічні ускладнення є другим за частотою післяопераційним ускладненням, другою за частотою причиною затримки пацієнтів у стаціонарі, третьою за частотою причиною смерті пацієнтів [1]. За період із 1989 до 2006 року частота внутрішньолікарняних венозних тромбозів зросла в 3,1 раза, а тромбоемболії легеневої артерії – в 2,5 раза [2].

Впровадження в клінічну практику галузевих протоколів тромбопрофілактики значно знизило частоту розвитку тромбозу глибоких вен, але й на фоні проведення тромбопрофілактики при застоюванні гепарину частота останнього складає 15,6–25,8 %, а на фоні низькомолекулярних гепаринів – 10,5–18,3 % [3].

На сьогодні недостатньо вивчено вплив ендотеліальної дисфункції на розвиток післяопераційного тромбозу глибоких вен у системі нижньої порожнистої вени в хірургічних пацієнтів із об'ємними оперативними втручаннями.

Мета роботи: вивчити вплив системної запальної відповіді на розвиток ендотеліальної дисфункції та тромботичного процесу в пацієнтів хірургічного профілю, яким було проведено оперативне втручання.

Матеріали і методи. У дослідження включено 139 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічних відділеннях КЗ ГОР "Тернопільська університетська лікарня" з 2009 до 2012 року. Усі пацієнти щодо виникнення тромбоемболічних ускладнень належали до групи високого ризику. Хворі були поділені на 4 групи, так, I групу склали 46 (33,1 %) хворих, яким було виконано операційне втручання з приводу протезування кульшового суглоба, до II групи увійшли 34 (24,5 %) пацієнти із оперативними втручаннями з приводу пухлинних захворювань товстого кишечника, III група – 29 (20,8 %) хворих, яким було виконано оперативне втручання з приводу аденоми простати, та IV група – 30 (21,6 %) хворих із післяопераційними вентральними грижами. Всі оперативні втручання проводили під загальним знеболюванням з використанням міорелаксантів та штучної вентиляції легень.

Усі пацієнти отримували тромбoproфілактику відповідно до запроваджених галузевих стандартів.

Серед супутньої патології майже у всіх хворих відмічали наявність ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

Для визначення напруженості системної запальної відповіді проводили вивчення рівнів С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-1, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α); рівень 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). Визначення даних показників

проводили за 24 год до оперативного втручання та через 6, 12 год після оперативного втручання.

Результати досліджень та їх обговорення.

Хірургічні захворювання супроводжуються зростанням рівня показників СЗВ у всіх пацієнтів. Хоча слід відмітити, що серед пацієнтів усіх груп мали місце хворі із значним підвищенням рівня СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α .

Найвищий рівень СРБ визначався у хворих із протезуванням кульшового суглоба (І група) як при визначенні вихідних показників – на 60 % ($P < 0,05$) вище за нормативні дані, так і на 12 та 24 год післяопераційного періодів (відповідно, на 140 % ($P < 0,05$) та 80 % ($P < 0,05$) вище норми (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=43)	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 ($P < 0,05$)
II група (n=34)	24 год до операції	0,7 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	40,3 \pm 0,2 ($P < 0,05$)	46,1 \pm 1,0 ($P < 0,05$)	63,3 \pm 1,4 ($P < 0,05$)
	12 год після операції	1,1 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	45,1 \pm 1,7 ($P < 0,05$)	49,2 \pm 0,3 ($P < 0,05$)	67,2 \pm 1,0 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	0,8 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	43,9 \pm 1,0 ($P < 0,05$)	48,1 \pm 0,6 ($P < 0,05$)	66,8 \pm 0,5 ($P < 0,05$)
III група (n=29)	24 год до операції	0,7 \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	0,6 \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 ($P > 0,05$)
IV група (n=30)	24 год до операції	0,7 \pm 0,1 ($P > 0,05$)	35,2 \pm 1,3 ($P > 0,05$)	42,1 \pm 0,7 ($P > 0,05$)	57,1 \pm 1,1 ($P < 0,05$)
	12 год після операції	0,8 \pm 0,2 ($P < 0,05$)	40,1 \pm 1,1 ($P < 0,05$)	46,9 \pm 1,3 ($P < 0,05$)	62,0 \pm 0,9 ($P < 0,05$)
	24 год після операції	0,6 \pm 0,1 ($P < 0,05$)	38,7 \pm 1,3 ($P < 0,05$)	44,8 \pm 0,9 ($P < 0,05$)	60,9 \pm 0,9 ($P > 0,05$)

У пацієнтів II групи вихідний рівень СРБ перевищував на 40 % ($P < 0,05$), на 12 год післяопераційного періоду – на 60 % ($P < 0,05$), а на 24 год після операції – на 20 % ($P < 0,05$). Схожа тенденція змін була виявлена при визначенні ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α : максимальний рівень даних показників реєструвався через 12 год після оперативного втручання та помірне зниження рівня останніх виявлялось на 24 год післяопераційного періоду (табл. 1).

Підвищення рівня показників СЗВ відмічено і у хворих III та IV груп на всіх етапах дослідження, хоча на 24 год після операції зростання рівня ФНП- α було статистично недостовірним (табл. 1).

Зростання рівнів СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α в сукупності відображає значну напруженість системної запальної відповіді у пацієнтів досліджуваних груп.

Наростання рівня активності показників СЗВ при хірургічних захворюваннях призводить до по-

рушення функціональної активності ендотелію, що проявляється наростанням рівня ET-1, D-димеру та ФВ у всіх досліджуваних групах хворих (табл. 2).

Величина ET-1 у хворих I, II, III та IV груп перевищувала показники норми у передопераційному періоді, відповідно, на 20,0 % ($P<0,05$), 16,9 %

Таблиця 2. 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=43)	24 год до операції	7,8±0,1 ($P<0,05$)	317,4±8,9 ($P<0,05$)	197±12 ($P<0,05$)
	12 год після операції	9,2±0,2 ($P<0,05$)	395,8±12,3 ($P<0,05$)	215±11 ($P<0,05$)
	24 год після операції	8,9±0,1 ($P<0,05$)	335,1±7,4 ($P<0,05$)	193±8 ($P<0,05$)
II група (n=34)	24 год до операції	7,6±0,2 ($P<0,05$)	281,1±4,3 ($P<0,05$)	182±7 ($P<0,05$)
	12 год після операції	8,0±0,1 ($P<0,05$)	343,2±7,4 ($P<0,05$)	206±9 ($P<0,05$)
	24 год після операції	7,7±0,3 ($P<0,05$)	305,7±6,6 ($P<0,05$)	184±6 ($P<0,05$)
III група (n=29)	24 год до операції	7,5±0,1 ($P<0,05$)	271,6±4,7 ($P<0,05$)	161±4 ($P>0,05$)
	12 год після операції	7,9±0,3 ($P<0,05$)	321,4±3,8 ($P<0,05$)	189±8 ($P<0,05$)
	24 год після операції	7,6±0,2 ($P<0,05$)	267,4±2,1 ($P<0,05$)	176±11 ($P>0,05$)
IV група (n=30)	24 год до операції	7,2±0,1 ($P<0,05$)	189,1±4,7 ($P<0,05$)	140±7 ($P>0,05$)
	12 год після операції	7,6±0,3 ($P<0,05$)	283,0±1,7 ($P<0,05$)	161±5 ($P<0,05$)
	24 год після операції	7,3±0,2 ($P<0,05$)	235,1±1,8 ($P<0,05$)	153±4 ($P>0,05$)

($P<0,05$), 15,4 % ($P<0,05$), 10,7 % ($P<0,05$). Максимальне зростання рівня ET-1 зафіксовано на 6 год післяопераційного періоду, та у хворих I групи був вищим за нормативні значення на 41,5 % ($P<0,05$), у хворих II групи – на 23,1 % ($P<0,05$), у пацієнтів III групи – на 21,5 % ($P<0,05$), а у хворих IV групи – на 16,9 % ($P<0,05$) (табл. 2).

Подібна тенденція змін показників була виявлена і при визначенні рівнів D-димеру та ФВ, хоча у пацієнтів III та IV груп на 24 год післяопераційного періоду зміни були недостовірними (табл. 2).

Оперативне втручання супроводжується порушенням функціональної активності ендотелію судин та призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, що максимально виражена на 6 год післяопераційного періоду.

Наростання ЕД, особливо у пацієнтів I групи, супроводжувалось розвитком гіперкоагуляційного синдрому ще у доопераційному періоді та проявлялось 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 % ($P<0,05$).

Подібна тенденція змін показників була встановлена у хворих II, III та IV груп, хоча вираження змін було дещо меншим.

Виходячи із отриманих результатів, стає зрозуміло і частота тромботичних ускладнень, що розвиваються у пацієнтів хірургічних стаціонарів після оперативних втручань. Так, частота післяопераційного тромбозу глибоких вен в обстежуваних пацієнтів склала 16 випадків (22,4 %).

Підсумовуючи отримані дані, встановлено, що післяопераційна активація системної запальної відповіді призводить до суттєвих порушень функції ендотелію, що активує фактори згортальної системи крові. Водночас, незважаючи на те, що в обстежуваних хворих відбувається однотипний механізм виникнення ендотеліальної дисфункції, рівень активації останньої залежить від патологічного процесу, що піддається хірургічному втручання. Крім того, в кожній із обстежуваних груп у 18-23 % пацієнтів рівень порушень відрізнявся від величин в окремо взятій групі пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3. 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=43)	24 год до операції	3,4±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	4,1±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	3,7±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)
II група (n=34)	24 год до операції	3,1±0,1 (P<0,05)	44,1±1,4 (P<0,05)	53,2±1,0 (P<0,05)	119,1±1,4 (P<0,05)
	12 год після операції	3,8±0,1 (P<0,05)	50,4±1,3 (P<0,05)	57,1±1,3 (P<0,05)	126,4±1,9 (P<0,05)
	24 год після операції	3,5±0,1 (P<0,05)	48,3±0,5 (P<0,05)	54,0±1,1 (P<0,05)	126,2±1,2 (P<0,05)
III група (n=29)	24 год до операції	2,9±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	3,5±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	3,3±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)
IV група (n=30)	24 год до операції	2,8±0,1 (P>0,05)	42,0±0,3 (P>0,05)	51,9±0,4 (P>0,05)	114,1±1,7 (P>0,05)
	12 год після операції	3,2±0,2 (P<0,05)	46,1±1,1 (P<0,05)	53,4±0,5 (P<0,05)	117,3±0,8 (P>0,05)
	24 год після операції	2,9±0,1 (P>0,05)	43,3±0,5 (P>0,05)	52,0±0,4 (P>0,05)	115,1±1,3 (P>0,05)

Висновки. Для адекватної післяопераційної тромбопрофілактики необхідно враховувати рівень ендотеліальної дисфункції. У кожній групі хворих реєстрували пацієнтів із підвищеними показниками системної запальної відповіді, рівня ендотеліальної дисфункції та змін згортальної системи, що відрізнялися від величин в окремо взятій групі пацієнтів. Виявлення порушень функції ендотелі-

альної системи зумовлює потребу корегуючого впливу на останню в періопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення корекції ендотеліальної дисфункції у хірургічних пацієнтів, яким виконані оперативні втручання, та вплив даної корекції на частоту тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zhan C. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization / C. Zhan, M. R. Miller // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 1868–1874.
- Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer / P. D. Stein, A. Beemath, F. A. Meyers [et al.] //

Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119 (1). – P. 60–68.

- Low-molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement / D. Bergqvist, G. Benoni, O. Bjorgell [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 696–700.

Отримано 02.08.12