

УДК 616.147.3-002-007.64-089-06:616.151.4-07

© В. І. РУСИН, В. В. КОРСАК, О. С. КРАСНОПОЛЬСЬКА, С. С. СІРЧАК, В. М. ЛОПІТ

ДВНЗ “Ужгородський національний університет”

## Показники гемостазу запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий варикотромбофлебіт нижніх кінцівок до і після хірургічного лікування

V. I. RUSYN, V. V. KORSAK, O. S. KRASNOPOLSKA, S. S. SIRCHAK, V. M. LOPIT

SHEI “Uzhhorod National University”

### INDEXES OF INFLAMMATORY HEMOSTASIS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE VARICOTHROMBOPHLEBITIS OF THE LOWER EXTREMITIES BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

Проблема хірургічного лікування гострого варикотромбофлебіту є важливою не тільки в медичному, а й у соціальному аспекті. Без чіткого уявлення про патогенез захворювання неможливе його ефективне лікування. Немає чіткої позиції щодо застосування флебосклерозивної терапії у хворих на гострий варикотромбофлебіт. Ми не знайшли відомостей про дію склерозантів на змінену тромбофлебітичним процесом стінку вени.

Проаналізовано результати стану гемостазу в 50 хворих із гострим варикотромбофлебітом вен нижніх кінцівок стадії C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> згідно з класифікацією CEAP. Першу групу склали 25 хворих зі стовбуровим гострим варикотромбофлебітом, другу – 25 пацієнтів із субтотальним гострим варикотромбофлебітом. Контрольну групу склали 20 добровольців з варикозним розширенням вен CEAP 3–4.

У 25 хворих зі стовбуровим гострим варикотромбофлебітом великої пішкірної вени виконано традиційну венектомію. У 25 пацієнтів із субтотальним гострим варикотромбофлебітом виконано кросектомію, короткий стріппінг на стегні з катетерною склерооблітерацією 2 % розчином фібровейну за методикою “foam-form” дистальної частини великої підшкірної вени на голіці.

Методом імуоферментного аналізу визначали Р-селектин, а за допомогою хроматогенного аналізу досліджували рівень фактора фон Віллебранда у сироватці крові – до та після хірургічного лікування.

У своїй роботі дійшли таких висновків: збільшення Р-селектину є свідченням запальних змін в організмі у ранньому післяопераційному періоді; збільшення фактора фон Віллебранда може бути маркером не тільки ендотеліальної дисфункції, але і гострого варикотромбофлебіту; ні хірургічне лікування, ні застосування склерозантів не викликають значимого дисбалансу в системі гемостазу у хворих на гострий варикотромбофлебіт.

The problem of surgical treatment of acute varic thrombophlebitis is important not only in medical, but also in social aspect. Without a clear understanding of the pathogenesis of the disease, the treatment is also non effective. There is no clear position of using flebosklerozive therapy in patients with acute varic thrombophlebitis. We haven't got any information about the effectiveness of sclerosants on the changed vein wall, caused by thrombophlebitis.

Analyzing the results of the state of hemostasis, in 50 patients with acute varic thrombophlebitis, in stages C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> according classification CEAP. The first group consisted of 25 patients with acute barrel varic thrombophlebitis, the second – of 25 patients with acute subtotal varic thrombophlebitis. The control group consisted of 20 volunteers with variceal veins CEAP 3–4.

In 25 patients with acute barrel varic thrombophlebitis of the great subcutaneous vein we produced traditional venectomy. In 25 patients with acute subtotal varic thrombophlebitis, we produced crossectomy, short strypping on the thigh by catheteric scleroobliteration with 2 % sol. Fibrovein by “foam-form” method of distal great saphenous vein, on the shin.

By immuno-enzymic method, we determined the P-selectin level, and by hromatogenic analysis, we examined the level of von Willebrand Factor in serum – before and after surgery.

During our work, we came to the following conclusions: the increasing of P-selectin is the result of inflammatory changes in the early postoperative period; von Willebrand factor increasing may be a marker of not only endothelial dysfunction, but also due to acute varic thrombophlebitis; non surgical treatment, not even, using of sclerosants, causes no significant dysbalance in the hemostatic system in patients with acute varic thrombophlebitis.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** У кожного 5–6 пацієнта на тлі варикозного розширення поверхневих вен розвивається гострий варикотромбофлебіт (ГВТФ). Це

захворювання становить важливу медичну і соціальну проблему, оскільки є одним з найпоширеніших серед працездатного населення [1]. Водночас результати хірургічного лікування хворих з даною па-

тологією залишаються незадовільними як з точки зору пацієнта, так і лікаря. І тих, і інших не задовольняють високий травматизм, велика кількість післяопераційних ускладнень, низька косметичність традиційних хірургічних методів лікування. Зміна тенденцій розвитку сучасної медицини диктує нові вимоги до операцій. Тільки індивідуальний підхід при виконанні будь-якого операційного втручання, основаного на міні-інвазивності, буде запорукою високої якості життя пацієнта в післяопераційному періоді протягом багатьох років [2, 4].

Без чіткого уявлення патогенезу захворювання неможливе його ефективне лікування. У даний час основні причини розвитку варикотромбофлебиту нижніх кінцівок відомі [5].

Загальноприйнято, що варикозно змінені вени стають підґрунтям для тромбозу. Створюється комплекс для прогресування тромботичного процесу завдяки статичному перенавантаженню, пошкодженню ендотеліальної вистілки вени, неспроможності клапанного апарату і гіперкоагуляції [5].

Поява турбулентної течії крові у ділянці великих варикозних вузлів та венозний застій тільки сприяють складуванню елементів крові та їх агрегації [6]. Однак сповільнення кровотоку не слід вважати обов'язковою умовою для тромбоутворення. Існує думка, що при прискоренні кровотоку підвищується кількість лізованих еритроцитів, які і є потужними активаторами гемокоагуляції [3]. А втім, маловивченим залишається питання ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції до та після хірургічного лікування.

У питанні лікування гострого варикотромбофлебиту також існує ряд дискусійних питань. Немає єдиної думки щодо підходів до хірургічного лікування: проводити лікування в один або два етапи. Немає чіткої позиції в питанні застосування флебосклерозивної терапії у хворих на гострий варикотромбофлебіт. У процесі аналізу літературних даних ми не знайшли відомостей про дію склерозантів на змінену тромбофлебітичним процесом стінку вени [2, 4].

**Мета роботи:** проаналізувати стан гемостазу та ендотеліальної дисфункції до і після проведеного лікування.

**Матеріали і методи.** Ми проаналізували результати стану гемостазу в 50 хворих з ГВТФ стадії С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> згідно з класифікацією СЕАР. Першу групу склали 25 хворих зі стовбуровим ГВТФ, другу – 25 пацієнтів із субтотальним ГВТФ. Контрольну групу склали 20 добровольців із варикозним розширенням вен (ВРВ) СЕАР 3–4.

Методом імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті “Humanreader” проводили визначення Р-селектину з використанням тест-систем фірми “Bioscience” (Австралія). За допомогою хроматогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми “Siemens”, проводили визначення рівня фактора фон Віллебранда (ФфВ) у сироватці крові.

У 25 хворих зі стовбуровим ГВТФ великої підшкірної вени (ВПВ) виконано традиційну венектомію. У 25 пацієнтів із субтотальним ГВТФ виконано кросектомію, короткий стріпінг на стегні з катетерною склерооблітерацією 2 % розчином фібровейну за методикою “foam-form” дистальної частини ВПВ на гомілці.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Характеризуючи результати лабораторних аналізів, спостерігали збільшення показника ФфВ як одного з основних біомаркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД), оскільки ендотелій є основним продуцентом даної біологічно активної речовини, основна роль якої пов'язана із забезпеченням адгезії тромбоцитів до пошкодженої стінки судин при її ураженні (табл. 1). Кількість ФфВ у сироватці крові була значно збільшена у хворих II групи (до (185,3±4,6) %) порівняно з показниками I групи та хворими з ВРВ нижніх кінцівок – p<0,05. Отже, збільшення рівня ФфВ може розцінюватися як показник ендотеліальної дисфункції.

Спостерігали виражене підвищення показника Р-селектину в сироватці крові обстежених хворих. Якщо у хворих з стовбуровим ГВТФ зміни були менш виражені (рівень Р-селектину становив (226,4±4,5) нг/мл, p<0,05), то в пацієнтів із субтотальним ГВТФ показник Р-селектину збільшився до (368,2±5,9) нг/мл – p<0,01 порівняно з показником хворих із ВРВ нижніх кінцівок (табл. 2).

Таблиця 1. Зміна показників дисфункції ендотелію в обстежених пацієнтів

| Показник           | Хворі з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок СЕАР 3–4 (n=20) | I група<br>Стовбуровий ГВТФ (n=25) | II група<br>Субтотальний ГВТФ (n=25) |
|--------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|
|                    | M±m  | M±m                                | M±m                                  |
| ФфВ (%)            | 98,4±5,5   | 156,7±3,8*                         | 185,3±4,6 *                          |
| Р-селектин (нг/мл) | 115,5±3,9  | 226,4±4,5*                         | 368,2±5,9 **, ^                      |

Примітка. Статистично достовірна різниця між показниками в обстежених хворих з ВРВ нижніх кінцівок та I-II груп: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II груп: ^ – p<0,05.

Таблиця 2. Зміна показників ЕД в обстежених хворих у різні терміни до- і післяопераційного періоду та контрольної групи

| Обстежені                                    | Показник   |                   |
|--|------------|-------------------|
|  | ФФВ, %     | Р-селектин, нг/мл |
|  | M±m        | M±m               |
| Хворі з варикотромбофлебітом СЕАР 3–4 (n=20) | 98,4±5,5   | 115,5±3,9         |
| I група, стовбуровий ГВТФ (n=25)             |            |                   |
| до проведення операції                       | 156,7±3,8  | 226,4±4,5         |
| 5-та доба післяопераційного періоду          | 199,9±5,3* | 301,5±7,7 *       |
| через 1 рік після операції                   | 98,2±4,3^  | 121,0±4,7 ^       |
| II група, субтотальний ГВТФ (n=25)           |            |                   |
| до проведення операції                       | 185,3±4,6  | 368,2±5,9         |
| 5-та доба післяопераційного періоду          | 216,4±5,2  | 389,4±6,7 *       |
| через 1 рік після операції                   | 103,1±4,7^ | 154,3±5,2 ^^      |

Примітка. Відмінності між показниками до та після операції на 5-ту добу достовірні: \* –  $p < 0,05$ ; відмінності між показниками до та після операції через рік достовірні: ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ .

Поява селектинів (Р-селектину) в організмі пов'язана з вивільненням цитокінів унаслідок запальних змін у тканинах внутрішніх органів. Як вказують отримані нами результати, наведені у таблиці 2, у хворих із стовбуровим та субтотальним ГВТФ вже до проведення операційного втручання має місце збільшення рівня Р-селектину до (226,4±4,5) нг/мл та до (368,2±5,9) нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ . Відомо, що селектини сприяють адгезії нейтрофілів та підготовляють накопичення лейкоцитів у вогнище запалення, на що вказує подальше збільшення рівня Р-селектину в ранньому післяопераційному періоді (5-та доба) в обстежених пацієнтів – до (301,5±7,7) нг/мл у хворих I групи та до (389,4±6,7) нг/мл у хворих II групи, що є нормальною відповіддю організму на даному етапі лікування.

При нормальному функціонуванні компенсаторних механізмів в організмі відбувається обмеження зони запалення, запальні реакції стихають. Якщо наявний “дефект” на якомусь з етапів компенсаторних можливостей в обмеженні/зменшенні запалення, то на фоні запальних уражень і відповідей спостерігається формування і подальший розвиток ЕД.

Гемостазіограма дозволяла об'єктивно судити про стан функціональних компонентів гемостазу. В таблиці 3 представлено показники коагуляційної і антикоагуляційної систем крові у хворих на варикотромбофлебіт до лікування порівняно з нормою.

При повторному заборі крові на наступну добу після хірургічного та склерохірургічного лікування 2 % розчином склеровеїну методом “foam-form” були отримані результати, представлені в таблиці 4.

Таблиця 3. Показники гемостазу у хворих в нормі та з гострим варикотромбофлебітом до лікування

| Фази гемостазу                  | Показники                                      | Норма      | До лікування |  |
|---------------------------------|--|------------|--------------|--|
| Судинно-тромбоцитарний гемостаз | Час кровотечі, с                               | 60–180     | 57,9±3,41    |  |
|                                 | Індекс тромбоцитарної активності, %            | 20–28      | 19,8±3,32    |  |
| I фаза – протромбіназування     | Час згортання за Лі-Уайтом, хв                 | 6–11       | 10,1±1,25    |  |
|                                 | Каоліновий час, с                              | 44–55      | 41,2±5,18    |  |
|                                 | Час рекальцифікації, с                         | 60–120     | 62,3±6,08    |  |
|                                 | Активованій частковий тромбопластиновий час, с | 38–55      | 41,20±1,26   |  |
|                                 | Аутокоагулограма                               |            |              |  |
|                                 | 6 <sup>1</sup> -                               | 8–12       | 8,5±1,15     |  |
| 8 <sup>1</sup> -                | 7–11   | 8,2±1,0    |              |  |
| 10 <sup>1</sup> -               | 7–11   | 8,3±0,85   |              |  |
| II фаза – тромбіноутворення     | Протромбіновий індекс, %                       | 80–100     | 94,8±3,90    |  |
| III фаза – фібриноутворення     | Фібриноген А, г/л                              | 2–4        | 4,6±0,38     |  |
|                                 | Фібриноген Б, г/л                              | Негативний | Негативний   |  |
| Антикоагулянтна система         | Тромбіновий час, с                             | 15–18      | 16,3±0,69    |  |
|                                 | Толерантність плазми до гепарину, хв           | 11–16      | 11,9±0,74    |  |
| Посткоагуляційна фаза           | Спонтанний фібриноліз, %                       | 10–20      | 0,7±2,35     |  |
|                                 | Ретракція, %                                   | 60–75      | 79,5±1,05    |  |
|                                 | Гематокрит, %                                  | 40–48      | 41,5±1,82    |  |
|                                 | Фібринолізис, хв                               | 150–200    | 233±18,9     |  |

Таблиця 4. Динаміка показників гемостазу у хворих на гострий поверхневий варикотромбофлебіт після проведення склерохірургічного лікування

| Фази гемостазу                  | Показники   | Хворі на варикотромбофлебіт (n=30) |                                  | p                       |
|---------------------------------|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
|                                 |   | до лікування                       | після лікування                  |                         |
| Судинно-тромбоцитарний гемостаз | Час кровотечі, с  | 57,9±3,41                          | 58,8±3,01                        | >0,05                   |
|                                 | Індекс тромбоцитарної активності, %                       | 19,8±3,32                          | 19,7±2,73                        | >0,05                   |
| I фаза – протромбіназоутворення | Час згортання за Лі-Уайтом, хв                            | 10,1±1,25                          | 11,3±1,02                        | <0,001                  |
|                                 | Каоліновий час, с   | 41,2±5,18                          | 46,6±6,72                        | <0,001                  |
|                                 | Час рекальцифікації, с                                    | 62,3±6,08                          | 70,3±10,2                        | <0,001                  |
|                                 | Активованій частковий тромбопластиновий час, с            | 41,20±1,26                         | 40,30±1,71                       | >0,05                   |
|                                 | Аутокоагулограма  |                                    |                                  |                         |
|                                 | 6 <sup>1</sup> -<br>8 <sup>1</sup> -<br>10 <sup>1</sup> - | 8,5±1,15<br>8,2±1,0<br>8,3±0,85    | 9,6±1,46<br>9,4±1,44<br>9,4±0,95 | <0,01<br><0,01<br><0,05 |
| II фаза – тромбіноутворення     | Протромбіновий індекс, %                                  | 94,8±3,90                          | 92,3±4,43                        | <0,05                   |
| III фаза – фібриноутворення     | Фібриноген А, г/л   | 4,55±0,38                          | 4,63±0,53                        | >0,05                   |
|                                 | Фібриноген Б, г/л   | Негативний                         | Негативний                       | –                       |
| Антикоагулянтна система         | Тромбіновий час, с  | 16,3±0,69                          | 16,8±0,99                        | <0,01                   |
|                                 | Толерантність плазми до гепарину, хв                      | 11,9±0,74                          | 13,0±1,2                         | <0,01                   |
| Посткоагуляційна фаза           | Спонтанний фібриноліз, %                                  | 20,7±2,35                          | 22,50±2,68                       | <0,01                   |
|                                 | Ретракція, %  | 79,5±1,05                          | 79,90±1,21                       | >0,05                   |
|                                 | Гематокрит, %   | 41,5±1,82                          | 41,4±2,25                        | >0,05                   |
|                                 | Фібринолізис, хв  | 233±18,9                           | 235±18,6                         | >0,05                   |

З таблиці 3 видно, що в початковому стані (до лікування) у хворих на гострий варикотромбофлебіт нижніх кінцівок виявлено схильність до гіперкоагуляції. При цьому більш виражені зміни спостерігалися за такими показниками: вміст фібриногену А ((4,55±0,38) г/л) підвищений порівняно з нормою (2–4 г/л), каоліновий час ((41,2±5,18) с) дещо скорочений (44–55 с), час рекальцифікації ((62,3±6,08) с) і тромбіновий час ((16,3±0,69) с) мали тенденцію до скорочення. Відзначали посилення ретракції кров'яного згустка ((79,50±1,05) %) на відміну від норми – 60–75 % (у зв'язку з підвищеним вмістом фібриногену утворюються згустки більшої щільності). Фібринолізис подовжений до (233±18,9) хв порівняно з нормою (150–200 хв). Незважаючи на виявлену схильність до гіперкоагуляції, відзначали деяке посилення фібринолітичної активності крові: спонтанний фібриноліз підвищено до (20,7±2,35) % (норма – 10–20 %). Підвищення фібринолітичної активності, мабуть, компенсаторне, у відповідь на таке відносне підвищення згортаючого потенціалу крові.

Крім того, відзначали зменшення тривалості кровотечі до (58,60±1,43) с порівняно з нормою (60–180 с), що свідчить про підвищення спастичної здатності периферичних капілярів.

З таблиці 4 видно, що після проведеного традиційного або комбінованого лікування дистальною катетерною склеротерапією у хворих на варикотромбофлебіт тенденція до гіперкоагуляції не посилювалася.

Більше того, ми спостерігали незначне подовження часу згортання крові ((11,3±1,02) хв) порівняно з нормою і показником, отриманим до лікування (p<0,001). Каоліновий час ((46,6±6,72) с) достовірно підвищився і прийшов до норми (p<0,001). Було відзначено достовірне збільшення всіх показників аутокоагулограми: 6<sup>1</sup>-9,6±1,46, 8<sup>1</sup>-9,4±1,44, 10<sup>1</sup>-9,4±0,95 (p<0,01, p<0,01 і p<0,05 відповідно), а також подовження часу рекальцифікації плазми: (70,3±10,2) с (p<0,001), однак всі зміни перебували в межах нормальних значень.

Достовірних змін за кількістю фібриногену ((4,63±0,53) г/л), рівнем ретракції кров'яного згустка ((79,90±1,21) %) та показником фібринолітичної активності (час лізису еуглобулінів плазми) виявлено не було (p>0,05).

У відповідь на відносну схильність до гіперкоагуляції ми відзначили ще більше компенсаторне посилення фібринолітичної активності крові – спонтанний фібриноліз ((22,50±2,68) %) достовірно збільшився (p<0,01). Про невиражене підвищення антикоагулянтної активності крові свідчило так само достовірне (p<0,01) зниження толерантності плазми до гепарину – (13,0±1,2) хв.

Таким чином, офіційні склерозанти не викликають дисбалансу і негативного впливу на основні показники гемостазу у хворих на гострий варикотромбофлебіт. Показники ендovasкулярної дисфункції та запальної відповіді організму на ГВТФ у процесі лікування нормалізуються.

**Висновки.** 1. На основі показників гемостазу у хворих на гострий варикотромбофлебіт до та після лікування встановлено, що ні хірургічне лікування, ні склеротерапія не викликають гіперкоагуляційного синдрому.

2. Збільшення Р-селектину в організмі є свідченням запальних змін в організмі в ранньому післяопераційному періоді.

3. Збільшення фактора фон Віллебранда може бути маркером не тільки ендотеліальної дисфункції, але й гострого варикотромбофлебіту.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Варикотромбофлебіт / В. І. Русин, В. В. Корсак, П. О. Болдіжар, Ю. А. Левчак. – Ужгород, 2012. – 304 с.
2. Константинова Г. Д. Флебология / Г. Д. Константинова, А. Р. Зубарев, Е. Г. Градусов. – М. : Изд. дом Видар, 2010. – 160 с.
3. Обливач А. В. Клінічна патофізіологія крові / А. В. Обливач, В. І. Русин, В. М. Вайс ; Ужгородський національний університет, 2005. – 395 с.
4. Kabnick L. S. Phlebectomy / Handbook of Venous Disorders. 3rd ed / Ed. by P. Gloviczki. – London : Hodder Arnold. – 2009. – P. 430–438.
5. Malgor R. D. Re-modelling of venous thrombosis / R. D. Malgor, N. Labropoulos // Manuscripts of the European Venous Course (Maastricht, 10–12 March 2013). Phlebology. – 2013. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 25–28.
6. Testroote M. J. G. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgical treatment of varicose veins / M. J. G. Testroote, C. H. A. Wittens // Manuscripts of the European Venous Course (Maastricht, 10–12 March 2013). Phlebology. – 2013. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 86–90.

Отримано 23.01.15