

ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit / H.V. Singh, A. Pandey, A.K. Shrivastava [et al.] // Clin Chim Acta. – 2013. – №18. – P. 136-138.

14. Daubin C. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort

study / C. Daubin, Ch. Quentin, S. Allouche // Cardiovascular Disorders. – 2011 – № 3. – P. 11-48.

Одержано 04.04.2016 року.

УДК: 547.93+616-089+616.361+616.36-008.5

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

І.М. Гудз¹, О.О. Ткачук-Григорчук¹, У.В. Балан²
ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет¹
Івано-Франківська обласна клінічна лікарня²
tkolesia@bigmir.net

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

И.М. Гудз, О.О. Ткачук-Григорчук, У.В. Балан
ГБУЗ Ивано-Франковский национальный медицинский университет
Ивано-Франковская обласная клиническая больница

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS AS PREDICTORS OF POSTOPERATIVE THROMBOTIC COMPLICATIONS AFTER LAPAROSCOPIC SURGERY

I.M. Gudz, O.O. Tkachuk-Hryhorchuk, U.V. Balan
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. Пневмоперитонеум може сприяти ризику венозного тромбоемболізму. Однак до цього часу відсутні обґрунтовані критерії оцінки такого ризику, що дозволило б доказово призначати засоби профілактики тромботичних ускладнень при лапароскопічних оперативних втручаннях. **Мета роботи:** визначити критерії диференційованої тромбопрофілактики у хворих, яким проводяться лапароскопічні хірургічні втручання за показниками ендотеліальної дисфункції. Досліджено показники сироваткової концентрації sP-селектину, а також тесту функціональної ендотеліальної недостатності у хворих при проведенні лапароскопічної холецистектомії. **Результати роботи.** Виявлено зростання сироваткової концентрації sP-селектину під впливом лапароскопічної операції, яке корелює з інтенсивністю запалення, а також з тривалістю лапароскопічної операції. Найсильніший вплив на показники ендотеліальної дисфункції має поєднання синдрому системної запальної відповіді та тривалої лапароскопічної операції. У хворих на хронічний калькульозний холецистит при тривалості лапароскопічного втручання до 1 години показники факторів адгезії та тесту ендотеліальної дисфункції не виходять за межі референтних значень.

Висновки. Короткі лапароскопічні операції суттєво не впливають на ризик тромботичних ускладнень. Наявність системного запального синдрому, тривалість лапароскопічної операції понад 1 годину слід віднести до факторів ризику венозних тромбозів. Функціональний тест ендотеліальної дисфункції може бути використаний для скринінгової оцінки ризику тромботичних ускладнень у хворих, яким проводяться лапароскопічні хірургічні операції.

Ключові слова: лапароскопічна хірургія, пневмоперитонеум, ендотеліальна дисфункція, sP-селектин.

Резюме. Пневмоперитонеум может способствовать риску венозного тромбоемболизма. Однако до сих пор отсутствуют обоснованные критерии оценки такого риска, что позволило бы доказательно назначать средства профилактики тромботических осложнений при лапароскопических оперативных вмешательствах. **Цель работы:** определить критерии дифференцированной тромбопрофилактики у больных, которым проводятся лапароскопические хирургические вмешательства по показателям эндотелиальной дисфункции. Исследованы показатели концентрации в сыворотке крови фактора sP-селектина а также теста функциональной эндотелиальной недостаточности у больных при проведении лапароскопической холецистэктомии. **Результаты работы.** Отмечен рост концентрации в сыворотке крови sP-селектина под влиянием лапароскопической операции, которое коррелирует с интенсивностью воспаления, а также с продолжительностью лапароскопической операции. Наиболее сильное влияние на показатели эндотелиальной дисфункции имеет сочетание синдрома системного воспалительного ответа и длительной лапароскопической операции. У больных хроническим калькулезным холециститом при продолжительности лапароскопического вмешательства до одного часа показатели факторов адгезии и теста эндотелиальной дисфункции не выходят за пределы референтных значений. **Выводы.** Короткие лапароскопические операции существенно не влияют на риск тромботических осложнений. Наличие системного воспалительного синдрома, продолжительность лапароскопической операции более одного часа следует отнести к факторам риска венозных тромбозов. Функциональный тест эндотелиальной дисфункции может быть использован для скрининговой оценки риска тромботических

осложнений у больных, которым проводятся лапароскопические хирургические операции.

Ключевые слова: лапароскопическая хирургия, пневмоперитонеум, эндотелиальная дисфункция, sP-селектин.

Abstract. Pneumoperitoneum may contribute to the risk of venous thromboembolism. However, reasonable criteria for assessment of such risk are yet undiscovered. They would allow prescribing prophylactics of thrombotic complications in case of laparoscopic surgeries. **The objective of the research** was to determine the criteria of differentiated thromboprophylaxis in patients undergoing laparoscopic surgeries according to indices of endothelial dysfunction. Indices of sP-selectin serum concentration and functional endothelial failure test were studied in patients during laparoscopic cholecystectomy.

The results of the research. Increase in sP-selectin serum concentrations under the influence of laparoscopic surgery correlating with the intensity of inflammation and duration of laparoscopic surgery was found. Combination of systemic inflammation response syndrome and prolonged laparoscopic surgery had the strongest influence on endothelial dysfunction indices. Indices of adhesion factors and endothelial dysfunction test did not go beyond reference values in patients with chronic calculous cholecystitis in case of 1 hour laparoscopic intervention.

Conclusions. Short laparoscopic surgeries do not significantly affect the risk of thrombotic complications. Systemic inflammatory syndrome, the duration of laparoscopic surgery more than 1 hour should be referred to risk factors for venous thrombosis. Functional test of endothelial dysfunction can be used for screening assessment of thrombotic complications risk in patients undergoing laparoscopic surgery.

Keywords: laparoscopic surgery; pneumoperitoneum; endothelial dysfunction; sP-selectin.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Карбоксиперитонеум під час лапароскопічних операцій, збільшуючи абдомінальний тиск, може сприяти виникненню стазу кровотоку у системі нижньої порожнистої вени. Крім того, типове для холецистектомії положення хворого у зворотній позиції Тренделенбурга (позиції Фоулера) знижує венозне повернення [1,2]. Ці фактори можуть сприяти підвищеному ризику венозних ускладнень. Особливо зростає цей ризик при наявності ендотеліальної дисфункції, яка супроводжує синдром системної запальної відповіді [4].

Останнім часом сформовано масив наукової інформації про роль тригерних факторів ендотеліально-тромбоцитарної взаємодії, які є патогенетичним механізмом реалізації класичної тріади Вірхова. У відповідь на гідродинамічну мікротравму ендотелію, а також при наявності локальної чи системної активації цитокінового каскаду виникає експресія високоспеціалізованих глікопротеїдних молекул – селектинів та їх вихід на поверхню ендотеліоцитів, тромбоцитів та лімфоцитів. Виникає явище роллінгу клітинних елементів по поверхні ендотелію, що може ініціювати початок тромбоутворення [3].

Питання необхідності та об'єму антитромботичної профілактики при лапароскопічних операціях немає детального обґрунтування. Антиагулянтна профілактика часто невіправдоно призначається за принципом доцільної надмірності [1,2]. Це може призвести до підвищеного ризику геморагічних ускладнень у післяопераційному періоді. Відсутні скринінгові методи відбору пацієнтів, яким необхідне призначення усього комплексу механічних та фармакологічних методів антитромботичної профілактики.

Мета дослідження. Визначити критерії диференційованої тромбoproфілактики у хворих, яким проводяться лапароскопічні хірургічні втручання за показниками ендотеліальної дисфункції.

Матеріал і методи

Обстежено 70 хворих на різні форми хронічного та гострого калькульозного холециститу (56 жінок і 14 чоловіків, середній вік склав $48,5 \pm 12,4$ років, середній ІМТ $27 \pm 5,4$ кг/м²), з помірним та високим ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) (індекс Капріні від 5 до 14 балів), які до операції не отримували антикоагулянтної терапії і не мали відхилень від норми показників тромбоцитів та коагулограми. Усім хворим проводили лапароскопічну холецистектомію. У післяопераційному періоді усім хворим призначали профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Середня тривалість операції склала $42,4 \pm 12,3$ хв. Застосовували стандартний режим пневмоперитонеуму з інсуфляцією CO₂ до тиску 15 мм рт.ст. У 6 хворих проводили розширені хірургічні втручання з приводу супутніх хірургічних захворювань та ускладнень холециститу (пластика грижі стравохідного отвору діафрагми, герніопластика пупкової грижі, холедохотомія і літоекстракція). Тривалість операції у цій групі склала $73,2 \pm 18,5$ хв.

В контрольну групу увійшли 26 здорових осіб. Обидві групи були репрезентативними за віком і статтю обстежених.

Рівень sP-селектину визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору виробництва Bender MedSystems GmbH (Австрія) у клінічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Референтні значення рівня sP-селектину мали межі 7–24 нг/мл. Кров для дослідження отримували з літкової вени вранці натще, після утворення згустку — центрифугували при 3000 об./хв упродовж 15 хв; зразки сироватки крові до їх використання зберігали при температурі -20 °С.

Для оцінки стану функції ендотелію проводили пробу з реактивною гіперемією плечової артерії (рівень ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) за методом D.Celemajer), Метод базується на здатності ендотелію вивільняти оксид азоту та інші вазодилатори у відповідь на напругу зсуву (реактивну гіперемію). При збереженій функції ендотелію це приводить до потік-залежної дилатації артерії. Ендотеліозалежна вазодилатація розраховується як відносний приріст діаметра судини і в нормі складає 10%. При дисфункції ендотелію значення ендотеліозалежної вазодилатації знижується [7]. Оцінка ендотеліозалежної вазодилатації здійснювалась методом триплексного ультразвукового сканування конвексним датчиком 7,5–12 МГц ультразвукової системи ALOKA SSD-900 шляхом вимірювання діаметра плечової артерії до та після (через 30, 60, 90, 120 с) 5-хвилинної оклюзії манжеткою сфігмоманометра з тиском, що на 50 мм рт.ст. перевищує систолічний. Ендотеліозалежна вазодилатація розраховувалась як процент приросту діаметру плечової артерії після декомпресії по відношенню до вихідного.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм «Microsoft Excel» для Windows 2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за критерієм Ст'юдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати наведено як $M \pm m$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження вмісту sP-селектину в сироватці крові хворих із ЖКХ та осіб контрольної групи наведено в табл. 1. Вміст sP-селектину у здорових осіб становив від 20,5 до 36,2 нг/мл, в середньому - $26,9 \pm 3,93$ нг/мл. Верхня межа норми (середнє значення +1 стандартне відхилення) для sP-селектину становила 30,8 нг/мл, що в цілому відповідає рекомендаціям фірми виробника.

У пацієнтів з неускладненим ЖКХ до операції вміст sP-селектину становив від 20,8 до 42,0 нг/мл, в середньому — $39,3 \pm 4,6$ нг/мл. Відмінність даного показника від групи контролю несуттєва ($p < 0,05$).

У ранньому післяопераційному періоді (до 1 год після операції) у хворих на ЖКХ відзначене достовірне зростання середньої величини концентрації sP-селектину до рівня $49,3 \pm 3,8$ нг/мл.

Таблиця 1. Вміст розчинного sP-селектину у хворих із ЖКХ та у донорів (M±m)

Групи обстежених	Концентрація sP-селектину, нг/мл	Достовірність відмінностей (p) між групами
Здорові особи, n=27	26,9±3,9	
Хворі на хронічний холецистит (n=21)	27,8±4,7	p=0,1
Хворі на хронічний холецистит (n=21) після операції	35,8±3,7	p=0,01
Хворі на гострий холецистит (n=43)	54,9±12,3	p=0,002
Хворі з тривалістю операції до 1 год (n=20)	29,3±2,7	p=0,02
Хворі на ХКХ з тривалістю операції понад 1 год, n=55	37,2±2,4	p=0,012
Хворі ГКХ та тривалістю операції понад 2 год, n=29	46,7±22,6	p=0,1

У пацієнтів із ЖКХ до операції вміст sP-селектину становив від 52,0 до 73,0, в середньому — 64,9±12,4 нг/мл, що достовірно в 2 рази перевищувало цей показник у контролі. У післяопераційному періоді показник концентрації sP-селектину зростав у цій групі хворих до 79,4±2,7 нг/мл. Виявилося, що у хворих з тривалістю операції менше 60 хв рівень sP-селектину був достовірно нижчим (на 63%), порівняно з групою хворих з тривалістю операції понад 90 хв.

Встановлено, що вміст sP-селектину в сироватці крові прямо корелював з тривалістю лапароскопічного втручання ($r=0,87$; $p<0,05$) (рис. 1). Не виявлено зв'язку кількості sP-селектину у сироватці крові з рівнем індексу маси тіла (ІМТ) ($r=0,37$; $p>0,05$) (рис. 2), при цьому встановлено сильний кореляційний зв'язок з інтегральною оцінкою факторів ризику тромбозу за Капріні ($r=0,85$; $p<0,05$) (рис. 3).

Аналізуючи рівень ендотеліальної вазодилатації (табл. 2), ми виявили, що у хворих на хронічний та гострий калькульозний холецистит у післяопераційному періоді спостерігається збільшення показника вазодилатації. Ця тенденція у післяопераційному періоді підтверджена іншими дослідниками [2]. Однак, за нашими спостереженнями, при тривалих операціях, що перевищують 2 год, рівень ЕЗВД знижується до 9,13±1,2% при ХКХ та до 8,13±0,8% при ГКХ. Така закономірність може вказувати на наявність антагоністичного до ендотеліальної вазодилатації ангіоспастичного фактору, який викликає протилежний до ендотеліальних регуляторів ефект. Однак генез даного явища потребує додаткового вивчення.

Результати спостереження за прооперованими хворими у післяопераційному періоді вказують на відносно незначну кількість ТЕУ. Так серед обстежених нами хворих лише у

Таблиця 2. Приріст діаметра плечової артерії після компресії, ΔD (%)

Групи обстежених	ΔD (%)	Достовірність відмінностей (p) між групами
Здорові особи, n=27	16,3±0,81	
Хворі на хронічний холецистит (n=21)	14,5±0,54	p=0,1
Хворі на хронічний холецистит (n=21) після операції	19,4±0,8	p=0,01
Хворі на гострий холецистит (n=43)	23,4±0,9	p=0,002
Хворі з тривалістю операції до 1 год (n=20)	20,13±0,8	p=0,02
Хворі на ХКХ з тривалістю операції понад 1 год, n=55	9,13±1,2	p=0,012
Хворі ГКХ та тривалістю операції понад 2 год, n=29	8,13±0,8	p=0,01

двох випадках (1,2%) спостерігали явища тромбозу глибоких вен гомілки. У обох випадках ускладнення виникло на тлі профілактичного введення низькомолекулярних гепаринів. Дещо більша кількість хворих, які мали субклінічні ознаки декомпенсації венозного кровотоку у системі нижньої порожнистої вени. Так у 12 хворих спостерігали наростання недостатності венозного кровообігу у вигляді помірного набряку нижніх кінцівок. 23 хворих при ретельному опитуванні відзначили помірний біль та відчуття важкості у гомілково-ступневих ділянках при відсутності об'єктивних ознак недостатності венозного відтоку. Ретроспективний аналіз доопераційних показників sP-селектину та рівня ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) виявив статистично достовірну відмінність показників між групами хворих у залежності від наявності чи відсутності проявів венозної недостатності після операції (рис. 4). Даний розподіл показників вказує на можливість використання останніх у якості предикторів тромбоемболічних ускладнень, а отже і у якості скринінгових критеріїв диференційованої антитромботичної профілактики.

Висновки

1. Короткі лапароскопічні операції тривалістю до 1 год не викликають ознак ендотеліальної дисфункції, а саме, достовірно не зростає концентрація sP-селектину та залишається у межах референтних значень показник ендотеліальної вазодилатації.
2. Лапароскопічні операції тривалістю більше 1 години супроводжуються збільшенням сироваткової концентрації sP-селектину на 30-50% імовірно внаслідок гідродинамічної мікротравми ендотелію у басейні нижньої порожнистої

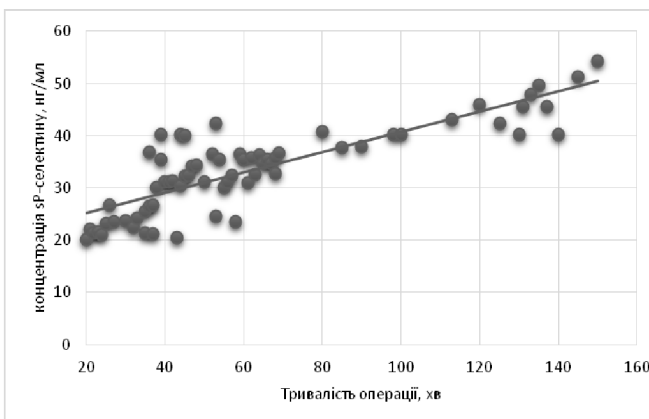


Рис.1. Кореляція між концентрацією розчинного sP-селектину та тривалістю операції

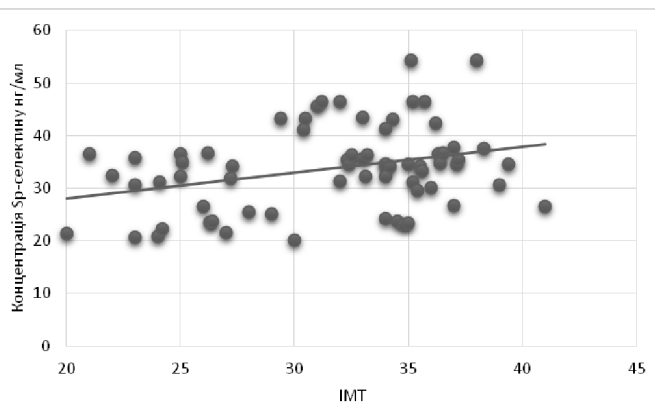


Рис.2. Кореляція між концентрацією розчинного sP-селектину та індексом маси тіла

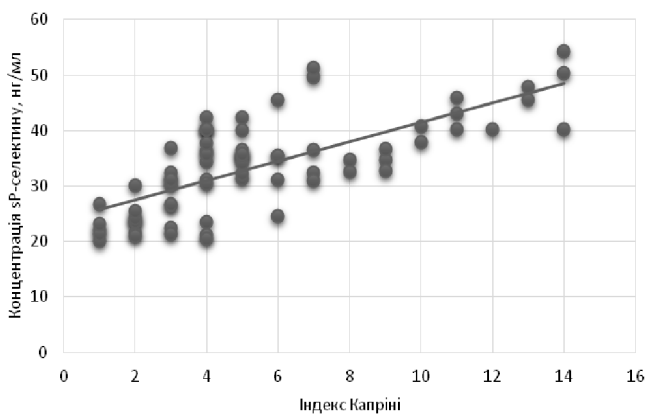


Рис.3. Кореляція між концентрацією розчинного sP-селектину та індексом Капріні

вени. Одночасно спостерігається зниження показника ендотелій-залежної вазодилатації, що вказує на поглиблення ендотеліальної дисфункції.

3. Рівень sP-селектину корелює з ступенем ризику тромбоемболічних ускладнень за індексом Капріні, що дозволяє вважати його одним з предикторів венозного тромбоемболізму.

Перспективи подальших досліджень

Планується у майбутньому вивчити кореляцію рівня sP-селектину з іншими маркерами ендотеліальної дисфункції а також з гемостазіологічними показниками.

Література

1. Amin B. Effects of pneumoperitoneum of laparoscopic cholecystectomy on the coagulation system of patients: a prospective

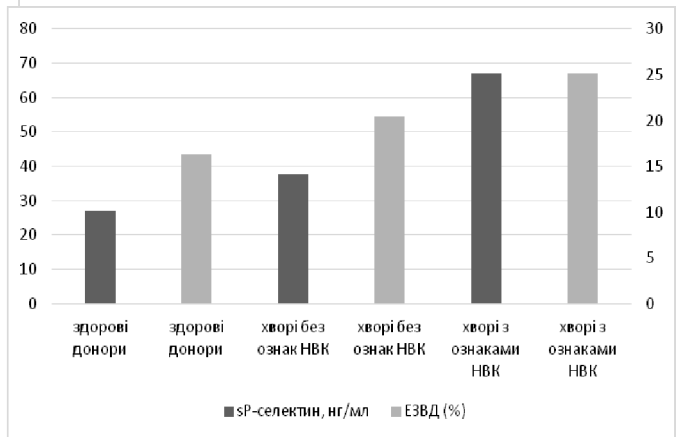


Рис.4. Відмінність показників концентрації sP-селектину та ЕЗВД у групах хворих без та з проявами недостатності венозного кровообігу (НВК)

observational study/ B. Amin, C. Zhang, W. Yan, Z. Sun, Y. Zhang, D. Du, K. Gong // Chin Med J (Engl).-2014.-Vol.127(14).- P.2599-2604.

2. Stein PD. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following laparoscopic cholecystectomy / PD Stein, F Matta, MJ Sabra // Clin Appl Thromb Hemost.- 2014.- Apr.-Vol.20(3).-P.233-237.

3. Fortor F. Role of thromboelastography in monitoring perioperative coagulation status and effect of thromboprophylaxis in bariatric surgery/ F. Fortor., B. Ferro, B. Mancini., R. Letizia., A. Abramo., M. Anselmino M., C. Di Salvo // Obes Surg.-2012.-Jan.-Vol.22(1).- P.113-118.

4. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery / A. Uehata, M. D. Gerhard, I. T. Mezerdith et al. // Circulation.— 2003.— Vol. 88.— P. 611–618.

Одержано 04.04.2016 року.