

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.366-089.87-02:616.15

Поступила в редакцию 20.06.2017
Received 20.06.2017

**Н. П. Митьковская, С. И. Третьяк, Д. С. Герасименко, Л. В. Картун,
В. А. Мансуров, Е. А. Григоренко**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА,
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, АТЕРОТРОМБОЗА
И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ СРОЧНОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

Аннотация. Установлено, что у пациентов с острым калькулезным холециститом в 1-е сутки госпитализации уровни провоспалительных маркеров в крови (лейкоцитов, высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) повышаются, а через месяц после холецистэктомии достоверно снижаются. Отмечалось также увеличение содержания маркеров атеротромбоза и эндотелеальной дисфункции среди обследуемых через месяц после холецистэктомии. Показатель миокардиального стресса (NTproBNP) не изменялся в отдаленном послеоперационном периоде. Нарушения реологических свойств крови у пациентов с острым калькулезным холециститом в 1-е сутки госпитализации отсутствовали, однако после холецистэктомии некоторые реологические показатели ухудшались. При проведении консервативного лечения пациентов с острым калькулезным холециститом отмечались более высокие концентрации биомаркеров воспаления и атеротромбоза, чем при выполнении срочной холецистэктомии.

Ключевые слова: маркеры воспаления, дисфункция эндотелия, атеротромбоз, реологические показатели, острый холецистит, холецистэктомия

Для цитирования: Маркеры миокардиального и оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, атеротромбоза и реологические показатели крови у пациентов после срочной холецистэктомии / Н. П. Митьковская [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 3. – С. 7–14.

**N. P. Mitkovskaya, S. I. Tretiak, D. S. Gerasimenok, L. V. Kartun,
V. A. Mansurov, E. A. Grigorenko**

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

**MARKERS OF MYOCARDIAL AND OXIDATIVE STRESS,
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, ATHEROTHROMBOSIS AND RHEOLOGICAL INDICES
OF BLOOD OF PATIENTS AFTER URGENT CHOLECYSTECTOMY**

Abstract. It was found that proinflammatory markers (leukocytes, high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6) increase for the first day of hospitalization in patients with acute calculous cholecystitis and significantly decrease in one month after cholecystectomy. It was established that the levels of atherothrombotic and endothelial dysfunction markers among the examined patients grow in one month after cholecystectomy. The index of myocardial stress (NTproBNP) did not change in the distant postoperative period. For the first day of hospitalization, the disturbances in the rheological indices of blood in patients with acute calculous cholecystitis were observed, but after cholecystectomy, some rheological indices became worse. Conservative management of patients with acute calculous cholecystitis was accompanied by increasing inflammation biomarkers and atherothrombotic markers concentrations in comparison to patients who underwent urgent cholecystectomy.

Keywords: markers of inflammation, endothelial dysfunction, atherothrombosis, rheological indices, acute cholecystitis, cholecystectomy

For citation: Mitkovskaya N. P., Tretiak S. I., Gerasimenok D. S., Kartun L. V., Mansurov V. A., Grigorenko E. A. Markers of myocardial and oxidative stress, endothelial dysfunction, atherothrombosis and rheological indices of blood of patients after urgent cholecystectomy. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 3, pp. 7–14 (in Russian).

Введение. Для обеспечения наилучшего результата проводимого лечения необходимо учитывать такое понятие, как коморбидность, все чаще встречающееся в современной хирургической практике [1]. В связи с сохраняющимся первенством сердечно-сосудистой патологии в структуре летальности во всем мире учет коморбидности направлен в первую очередь на профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергающихся внесердечным хирургическим вмешательствам [2]. Оценка кардиоваскулярного риска зачастую ограничивается временными факторами вследствие кратковременного контакта с пациентом при экстренных или срочных хирургических вмешательствах. Это обуславливает необходимость разработки диагностического скринингового метода для дифференцированной оценки кардиоваскулярного риска и последующей его коррекции у пациентов непосредственно перед внесердечными хирургическими вмешательствами. В современной внесердечной хирургии для этого используются различные варианты предоперационной оценки кардиоваскулярного риска (КВР), которые, однако, не лишены ряда недостатков [3–6]. Сохраняющуюся актуальность и значимость данной проблемы подтверждают существующие клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов [7] и европейских медицинских обществ ESC/ESA [8], в которых предпринята попытка обобщения накопленных знаний по оценке и снижению КВР при внесердечных хирургических вмешательствах.

Цель исследования – выявить предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Материалы и методы исследования. В проспективном исследовании приняли участие пациенты с умеренным, высоким и очень высоким КВР, у которых развился острый калькулезный холецистит, требующий госпитализации и решения вопроса о хирургическом вмешательстве. Основная группа состояла из пациентов с острым калькулезным холециститом, у которых применялась кардиопротективная терапия (аторвастатин – 40 мг/сут, ацетилсалициловая кислота – 75 мг/сут) и выполнялась срочная холецистэктомия (группа ОКТ). Группа сравнения 1 была сформирована из пациентов, у которых выполнялась срочная холецистэктомия, но не применялась кардиопротективная терапия (группа ОП). В группу сравнения 2 вошли пациенты, у которых применялась кардиопротективная терапия, но не выполнялась холецистэктомия (группа КТ). Для оценки маркеров миокардиального, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза исследовали концентрации в крови таких молекул, как высокочувствительный С-реактивный белок (ВЧСРБ), сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1), межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9), интерлейкин-6 (ИЛ-6), липопротеин-связанная фосфолипаза А2 (LpPLA2), гомоцистеин, аполипопротеин β, натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP). Оценивали реологические показатели крови и плазмы, состояние системы гемостаза.

Результаты и их обсуждение. Некоторые показатели общего и биохимического анализа крови пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Забор крови производили утром натощак, анализы выполняли в условиях локальной клинической лаборатории.

У всех пациентов, поступивших с диагнозом острого калькулезного холецистита, выявлен лейкоцитоз. Степень его выраженности не различалась между группами исходно и на протяжении наблюдения. Внутригрупповая динамика уровня лейкоцитов продемонстрировала достоверное снижение их числа на 3-и и 6-е сутки от момента поступления. Медианы уровней гемоглобина, мочевины, амилазы, креатинина находились в пределах референтных значений у большинства пациентов в группах и не различались между группами, наблюдалась лишь тенденция к более высоким уровням креатинина у пациентов без холецистэктомии к 6-м суткам наблюдения. Исходно у пациентов основной группы и группы сравнения 1 выявлен повышенный уровень гликемии, что могло быть обусловлено стрессовой реакцией на острое хирургическое заболевание.

Динамическую оценку функционального состояния свертывающей системы крови осуществляли на основе анализа некоторых показателей гемостазиограммы. Первичный гемостаз определяли, оценивая количество тромбоцитов, плазменный (вторичный) гемостаз – посредством исследования уровней антитромбина III, фибриногена и Д-димеров. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 1. Некоторые показатели общего и биохимического анализа крови в динамике

Table 1. Some indices of the general and biochemical analysis of blood in dynamics

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Сроки исследования	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОП (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е сутки	12,44 (9,13; 14,94)	10,50 (8,48; 13,94)	11,54 (10,11; 15,73)
	3-и сутки	7,74 (6,50; 9,48) [^]	7,26 (5,66; 9,30) [^]	6,78 (5,80; 8,80) [^]
	6-е сутки	7,53 (6,58; 9,90) [^]	6,41 (5,36; 9,06) [^]	6,52 (4,26; 9,34) [^]
Гемоглобин, г/л	1-е сутки	145 (138,8; 150)	141 (129; 150,5)	146 (141; 151)
	3-и сутки	135 (125,5; 144)	131 (123; 139)	140,5 (136,2; 145)
	6-е сутки	136 (126; 143,8)	130 (123; 142)	139 (128,5; 147,2)
Мочевина, ммоль/л	1-е сутки	5,85 (4,55; 7,83)	6,185 (4,29; 6,86)	6,37 (5,22; 7,68)
	3-и сутки	5,33 (4,65; 6,77)	5,43 (4,48; 7,855)	5,62 (4,07; 7,12)
	6-е сутки	5,56 (4,56; 6,75)	5,25 (4,19; 7,03)	4,63 (3,83; 6,23)
Гликемия, ммоль/л	1-е сутки	6,85 (5,86; 7,972)	7,10 (6,33; 8,28)	5,80 (5,14; 7,06)
	3-и сутки	5,32 (4,86; 6,40)	5,46 (4,54; 6,87)	4,98 (4,42; 5,42)
	6-е сутки	5,42 (4,94; 6,17)	5,15 (4,55; 6,25)	4,89 (4,70; 5,39)
Амилаза, ЕД	1-е сутки	40,48 (30,34; 49,3)	38,33 (29,67; 54,54)	40,83 (33,49; 83,13)
	3-и сутки	33,24 (27,84; 41,42)	34,31 (26,47; 52,69)	46,81 (36,52; 63,6)
	6-е сутки	39,39 (31,81; 58,21)	39,2 (28,38; 47,63)	51,89 (40,25; 54,65)
Креатинин, мкмоль/л	1-е сутки	88,35 (79,27; 104,7)	85,51 (76,65; 99,87)	85,71 (77,03; 121,1)
	3-и сутки	93,47 (84,21; 101)	91,24 (83,74; 105)	89,56 (82,02; 112,5)
	6-е сутки	93,25 (81,2; 101,9)	91,86 (79,65; 99,7)	120,3 (99,38; 131,4)

Примечание. [^] – достоверность различия внутригрупповых показателей по сравнению с показателем в 1-е сутки при $p < 0,05$.

Таблица 2. Некоторые показатели первичного и вторичного гемостаза

Table 2. Some indices of primary and secondary hemostasis

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Сроки исследования	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОП (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е сутки	226,5 (183,0; 187,0)	227,0 (198,0; 255,0)	238,0 (223,0; 282,0)
	6-е сутки	235,0 (182,0; 318,0)	248,0 (223,0; 282,0) [^]	247,0 (218,0; 277,0)
Антитромбин III, %	1-е сутки	103,3 (84,6; 105,3)	82,4 (71,5; 101,8)	94,2 (78,5; 116,3)
	6-е сутки	88,3 (81,6; 99,9)	84,9 (77,4; 99,6)	90,6 (79,2; 128,8)
Д-димеры, нг/мл	1-е сутки	193,0 (131,0; 356,0)	212,0 (147,0; 811,0)	213,0 (112,0; 302,0)
	6-е сутки	201,0 (153,0; 433,0)	257,0 (119,0; 633,0)	215,0 (127,5; 291,0)
Фибриноген, г/л	1-е сутки	3,4 (2,3; 4,7)	3,5 (2,5; 4,6)	3,5 (2,9; 4,4)
	6-е сутки	4,6 (3,6; 5,8) [^]	4,6 (3,6; 5,2)	4,0 (3,2; 5,1)

Примечание. [^] – достоверность различия внутригрупповых показателей по сравнению с показателем в 1-е сутки при $p < 0,05$.

При оценке первичного гемостаза отклонения уровня тромбоцитов от референтных значений в исследуемых группах не выявлено. Отмечался значимый прирост тромбоцитов у пациентов группы сравнения 1 на 6-е сутки после госпитализации в сравнении с исходными данными. Антитромбин III, оказывающий основное антикоагуляционное действие на процессы свертывания крови, имел более низкие значения у пациентов, не получавших кардиопротективную терапию, но выявленные различия не были достоверными. Наряду с этим концентрация Д-димеров в той же группе пациентов была наиболее высокой, но статистически значимого различия с показателями основной группы не отмечалось. Уровень фибриногена имел тенденцию к нарастанию у пациентов во всех группах, но статистически достоверный прирост зарегистрирован только у пациентов основной группы исследования к 6-м суткам наблюдения. Значения медианы фибриногена к 6-м суткам превышало референтные значения у пациентов основной группы и группы сравнения 1.

Результаты сравнительного анализа реологических показателей пациентов основной и контрольной (без острого холецистита) групп представлены в табл. 3.

Таблица 3. Реологические показатели крови и плазмы у пациентов с острым калькулезным холециститом

Table 3. Rheological indices of blood and plasma of patients with acute calculous cholecystitis

Показатель	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 20)
η	$3,42 \pm 0,14^*$	$4,40 \pm 0,4$
T_k , у. е.	$0,77 \pm 0,02^*$	$0,66 \pm 0,20$
I_a , у. е.	$0,95 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,2$
η	$1,44 \pm 0,03^*$	$1,60 \pm 0,20$

Примечание. η_i – гидродинамическая вязкость крови, $\eta_{пл}$ – вязкость плазмы крови; T_k – индекс ригидности эритроцитов; I_a – индекс агрегации эритроцитов; * – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Установлено, что показатели гидродинамической вязкости крови, вязкости плазмы у пациентов основной группы имели более низкие значения, чем у пациентов группы контроля, в то время как индекс ригидности эритроцитов превышал значения, полученные в группе контроля. Таким образом, у пациентов основной группы в момент госпитализации показатели вязкости крови и плазмы не имели патологических сдвигов в сторону повышенной вязкости. Индекс ригидности эритроцитов значимо превышал контрольные значения, что могло ухудшать капиллярный кровоток у пациентов с обострением холецистита [9]. Далее проводилось сравнение реологических показателей пациентов основной группы в момент госпитализации и через 30 ± 5 сут после выполненной холецистэктомии. Полученные результаты представлены в табл. 4.

По результатам наблюдения установлено статистически значимое повышение показателя вязкости крови и плазмы, а также тенденция к лучшей деформируемости эритроцитов у пациентов через месяц после холецистэктомии.

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска представлены в табл. 5.

Таблица 5. Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов основной группы до операции (визит 1) и через месяц после холецистэктомии (визит 2)

Table 5. Dynamics of the biological markers of cardiovascular risk of the main-group patients after operation (visit 1) and in a month after cholecystectomy (visit 2)

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Визит 1 (n = 40)	Визит 2 (n = 40)
ВЧСРБ, мг/л	9,6 (3,8; 15)	1,6 (0,88; 3,56)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,6 (8,6; 16,3)	14,9 (12,9; 19,2)*
Аполипопротеин β , мг/дл	64,4 (30; 118)	30,1 (24,6; 89)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610; 915)	875 (725; 1170)*
ММР-9, нг/мл	119,2 (116; 1430)	108,5 (84,4; 575)*
NTproBNP, пг/мл	40 (22; 66)	40 (30; 80)
ICAM-1, нг/мл	420 (298; 482)	434,5 (340; 580)
ИЛ-6, пг/мл	20 (4; 46)	2,5 (2; 4)*
LpPLA2, нг/мл	290 (210; 440)	260 (190; 392)

Примечание. ВЧСРБ – высокочувствительный СРБ, sVCAM-1 – сосудисто-клеточная молекула адгезии, ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии-1, ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9, ИЛ-6 – интерлейкин-6, LpPLA2 – липопротеин-связанная фосфолипаза 2; * – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

В момент госпитализации пациенты с острым калькулезным холециститом имели более высокие уровни ВЧСРБ, ИЛ-6, ММР-9. К концу 30-дневного амбулаторного наблюдения у пациентов после холецистэктомии уровни ВЧСРБ, ММР-9, ИЛ-6 снизились, в то время как концентрация факторов риска атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, sVCAM-1) повысилась.

Таблица 4. Динамика реологических показателей у пациентов основной группы до операции (визит 1) и через месяц после холецистэктомии (визит 2)

Table 4. Dynamics of the rheological indices of the patients of the main group before operation (visit 1) and in a month after cholecystectomy (visit 2)

Показатель	Визит 1 (n = 25)	Визит 2 (n = 25)
η	$3,42 \pm 0,14$	$3,78 \pm 0,09^*$
T_k , у. е.	$0,77 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,03$
I_a , у. е.	$0,95 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,01$
η	$1,44 \pm 0,03$	$1,64 \pm 0,07^{**}$

Примечание. η_i – гидродинамическая вязкость крови; $\eta_{пл}$ – вязкость плазмы крови; T_k – индекс ригидности эритроцитов; I_a – индекс агрегации эритроцитов. Достоверность различия показателей: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Наличие более высоких уровней ВЧСРБ, ИЛ-6 и MMP-9 до выполнения холецистэктомии свидетельствовало о высоком воспалительном ответе на обострение калькулезного холецистита. Учитывая негативное влияние данных биомаркеров на стабильность атеросклеротической бляшки, агрегационную функцию тромбоцитов и сердечно-сосудистый риск в целом [2, 10], данные изменения в биологическом профиле могли приводить к обострению и усугублению течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с острым холециститом. Спустя месяц после выполнения холецистэктомии данные биомаркеры достоверно снижались, что свидетельствовало о положительном влиянии холецистэктомии на системный воспалительный ответ и суммарный сердечно-сосудистый риск.

Оценка динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1) и атеротромбоза (гомоцистеин) продемонстрировала значимое повышение их концентрации к концу первого месяца после холецистэктомии, что могло свидетельствовать о сохраняющемся повреждении интимы сосудов с активацией эндотелиальных клеток. Согласно литературным данным, гомоцистеин в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий [2]. Вследствие повреждения эндотелия развивались микроциркуляторные расстройства, которые усугублялись присутствием более ригидных эритроцитов. Показатель дисфункции левого желудочка (NTproBNP) не изменялся в послеоперационном периоде, что свидетельствовало об отсутствии влияния холецистэктомии на проявления синдрома сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Медиана показателя дисфункции миокарда находилась в нормальном референтном диапазоне, что указывало на отсутствие систоло-диастолической перегрузки миокарда [2].

По данным некоторых источников, LpPLA2 рассматривается как независимый фактор риска разрыва бляшки и атеротромботических событий [10, 11]. У пациентов основной группы исследования достоверные изменения данного маркера за период наблюдения отсутствовали.

Результаты динамической оценки уровня биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов группы сравнения 1 представлены в табл. 6.

Таблица 6. Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов группы сравнения 1 до операции (визит 1) и через месяц после холецистэктомии (визит 2)

Table 6. Dynamics of the biological markers of cardiovascular risk of the patients of comparison group 1 before operation (visit 1) and in a month after cholecystectomy (visit 2)

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Визит 1 (n = 40)	Визит 2 (n = 40)
ВЧСРБ, мг/л	23,7 (5,6; 15,5)	3,06 (1,38; 4,74)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,25 (6,85; 14,10)	19,4 (13,7; 22,2)*
Аполипопротеин β, мг/дл	41,6 (32; 130)	89,1 (27,0; 125,0)
sVCAM-1, нг/мл	750,2 (425; 817)	883 (705; 1130)*
MMP-9, нг/мл	675 (117; 1420)	419,7 (98,8; 670,0)
NTproBNP, пг/мл	138,67 (22,00; 56,60)	52,2 (24,0; 40,0)
ICAM-1, нг/мл	438,9 (232,5; 569,0)	467,7 (320,0; 576,0)
ИЛ-6, пг/мл	78,05 (7,30; 73,25)	3,6 (2,0; 3,6)*
LpPLA2, нг/мл	350,78 (245,00; 454,00)	335,5 (230,0; 440,0)

Примечание. * – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

У пациентов после холецистэктомии, не получавших кардиопротективную терапию, также наблюдалось достоверное снижение воспалительного ответа в результате более низких концентраций ВЧСРБ и ИЛ-6 в крови, определенных во время второго визита. При этом уровни гомоцистеина и сосудисто-клеточных молекул адгезии повышались, увеличивая риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на тенденцию к снижению концентраций MMP-9 и LpPLA2 к концу 30-х суток наблюдения, достоверных изменений не отмечалось, что свидетельствует о возможной дестабилизации атеросклеротических бляшек у пациентов из группы ОП в отдаленном послеоперационном периоде. Уровень натрийуретического гормона N-концевого полипептида в динамике снизился, но не достиг статистически значимой разницы.

Т а б л и ц а 7. Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов группы сравнения 2 при госпитализации (визит 1) и через месяц после выписки (визит 2)
 T a b l e 7. Dynamics of the biological markers of cardiovascular risk of the patients of comparison group 2 at hospitalization (visit 1) and in a month after discharge from hospital (visit 2)

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Визит 1 (n = 20)	Визит 2 (n = 20)
ВЧСРБ, мг/л	21,11 (4,90; 18,20)	5,94 (1,87; 9,63)
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,04 (6,80; 10,00)	15,51 (14,10; 18,25)*
Аполипопротеин β, мг/дл	98,50 (70,00; 131,00)	84,10 (57,00; 115,00)
sVCAM-1, нг/мл	809,09 (420; 1010)	780,63 (635,00; 977,50)
ММР-9, нг/мл	991,36 (690; 1450)	800,90 (465,00; 1310,00)
NTproBNP, пг/мл	78,27 (38,00; 123,00)	102,00 (33,50; 120,00)
ICAM-1, нг/мл	564,27 (280,00; 920,00)	277,75 (240,00; 306,00)
ИЛ-6, пг/мл	105,25 (5,10; 298,05)	3,35 (2,55; 4,45)*
LpPLA2, нг/мл	207,45 (152,00; 234,00)	220,50 (140,00; 259,00)

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов из группы сравнения 2 представлены в табл. 7.

У пациентов, которым не выполнялась холецистэктомия, установлено достоверное снижение уровня ИЛ-6. Содержание ВЧСРБ продолжало оставаться высоким, как и у остальных маркеров эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза (ICAM-1, ММР-9, LpPLA2). Сердечно-сосудистый риск у пациентов данной группы дополнительно повышал нарастающий уровень гомоцистеина, который по аналогии с таковым у пациентов других групп имел статистически значимый прирост к моменту второго визита. Медиана концентрации NTproBNP оставалась неизменной на протяжении наблюдения.

Результаты сравнения концентраций биомаркеров кардиоваскулярного риска между группами пациентов представлены в табл. 8.

Т а б л и ц а 8. Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с острым калькулезным холециститом при поступлении в стационар
 T a b l e 8. Comparison of the concentrations of the biological markers of cardiovascular risk of patients with acute calculous cholecystitis on presentation to hospital

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Группа ОКТ (n = 40)	Группа ОП (n = 40)	Группа КТ (n = 20)
ВЧСРБ, мг/л	9,6 (3,8; 15)	23,7 (5,6; 15,5)	21,11 (4,90; 18,20)
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,6 (8,6; 16,3)	11,25 (6,85; 14,10)*	9,04 (6,80; 10,00)*
Аполипопротеин β, мг/дл	64,4 (30; 118)	41,59 (32; 130)	98,50 (70,00; 131,00)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610; 915)	750,25 (425; 817)*	809,09 (420; 1010)
ММР-9, нг/мл	119,2 (116; 1430)	675,03 (117; 1420)	991,36 (690; 1450)
NTproBNP, пг/мл	40 (22; 66)	138,67 (22,00; 56,6)	78,27 (38,00; 123,00)
ICAM-1, нг/мл	420 (298; 482)	438,90 (232,50; 569,00)	564,27 (280,00; 920,00)
ИЛ-6, пг/мл	20 (4; 46)	78,05 (7,30; 73,25)	105,25 (5,10; 298,05)
LpPLA2, нг/мл	290 (210; 440)	350,78 (245,00; 454,00)	207,45 (152,00; 234,00)*

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы при $p < 0,05$.

У пациентов основной группы выявлены самые высокие уровни гомоцистеина, в то время как уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии был ниже, чем у пациентов группы сравнения 1. В основной группе также установлена более высокая концентрация LpPLA2 в сравнении с показателями группы сравнения 2.

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров сердечно-сосудистого риска во время второго визита представлен в табл. 9.

Применение кардиопротективной терапии у пациентов основной группы статистически значимо не повлияло на концентрацию основных маркеров миокардиального, оксидативного стресса,

Т а б л и ц а 9. Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов во время второго визита

T a b l e 9. Comparison of the concentrations of the biological markers of cardiovascular risk of patients during visit 2

Показатель, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Группа ОКТ (n = 40)	Группа ОП (n = 40)	Группа КТ (n = 20)
ВЧСРБ, мг/л	1,6 (0,88; 3,56)	3,06 (1,38; 4,74)	5,94 (1,87; 9,63)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,9 (12,9; 19,2)	19,4 (13,70; 22,20)	15,51 (14,10; 18,25)
Аполипопротеин β, мг/дл	30,1 (24,6; 89)	89,1 (27,00; 125,00)	84,10 (57,00; 115,00)
sVCAM-1, нг/мл	875 (725; 1170)	883,81 (705; 1130)	780,63 (635,00; 977,50)
ММР-9, нг/мл	108,5 (84,4; 575)	419,72 (98,80; 670,00)	800,90 (465,00; 1310,00)*
NTproBNP, пг/мл	40 (30; 80)	52,19 (24,00; 40,00)	102,00 (33,50; 120,00)
ICAM-1, нг/мл	434,5 (340; 580)	467,65 (320,00; 576,00)	277,75 (240,00; 306,00)*
ИЛ-6, пг/мл	2,5 (2; 4)	3,58 (2,00; 3,60)	3,35 (2,55; 4,45)
LpPLA2, нг/мл	260 (190; 392)	335,46 (230,00; 440,00)	220,50 (140,00; 259,00)

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы при $p < 0,05$.

эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к снижению активности процессов, способствующих дестабилизации атеросклеротической бляшки, дисфункции эндотелия и атеротромбоза в послеоперационном периоде. Выбор консервативной тактики лечения острого калькулезного холецистита сопровождался достоверно более высокими концентрациями ВЧСРБ, ММР-9 и более низкими уровнями молекулы межклеточной адгезии ICAM-1.

Заключение. У пациентов с острым калькулезным холециститом в отдаленном послеоперационном периоде выявлено ухудшение реологических свойств крови и плазмы, отсутствие положительной динамики изменения показателя эритроцитарной эластичности. Через месяц после холецистэктомии установлено повышение маркеров атеротромбоза (гомоцистеина) и эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1), снижение уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-9. Выявлено, что консервативное ведение пациентов с острым калькулезным холециститом сопровождается более высокими концентрациями биомаркеров воспаления и атеротромбоза, чем у пациентов, которым выполнялась срочная холецистэктомия.

Список использованных источников

1. Кардиоваскулярный риск у пациентов с патологией гепатобилиарной системы / Н. П. Митьковская [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2015. – № 1. – С. 90–94.
2. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.): пер. с англ. / Джо Перк [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 4. – С. 1–84.
3. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index / E. Boersma [et al.] // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 1134–1141.
4. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery / L. G. Glance [et al.] // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 255, N 4. – P. 696–702.
5. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent peri-operative death in noncardiac surgery / S. Bouri [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 456–464.
6. Peri-operative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk / P. J. Devereaux [et al.] // CMAJ. – 2005. – Vol. 173. – P. 627–634.
7. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств: нац. рекомендации / разраб. Ком. экспертов Всерос. науч. о-ва кардиологов [Ю. В. Щукин и др.]. – М., 2011. – 28 с.
8. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary / Lee A. Fleisher [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 2215–2245.
9. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов / Е. В. Ройтман [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 4. – С. 25–31.
10. Акимцева, Е. А. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов / Е. А. Акимцева, Е. Ф. Котовщикова // Фунд. исслед. – 2012. – № 8. – С. 271–273.
11. Inverse correlation between coronary blood flow velocity and sICAM-1 level observed in ischemic heart disease patients / J. Bencze [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188. – P. 142–149.

References

1. Mitkovskaya N. P., Tretyak S. I., Grigorenko E. A., Gerasimenok D. S. Cardiovascular risk in patients with pathology of the hepatobiliary system. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia medytsynskikh navuk* = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine series, 2015, no. 1, pp. 90–94. (in Russian).
2. Joep Perk, Guy De Backer, Helmut Gohlke, Ian Graham, Tjelko Reiner, Monique Verschuren, Christian Albus, Pascale Benlian, Gudrun Boysen, Renata Cifkova, Christi Deaton, Shah Ebrahim, Miles Fisher, Giuseppe Germano, Richard Hobbs, Arno Hoes. European clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases (2012 revision): translation from English. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Cardiology Journal], 2012, no. 4, pp. 1–84. (in Russian).
3. Boersma E., Kertai M. D., Schouten O., Bax J. J., Noordzij P., Steyerberg E. W., Schinkel A. F., van Santen M., Simoons M. L., Thomson I. R., Klein J., van Urk H., Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *American Journal of Medicine*, 2005, vol. 118, pp. 1134–1141. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.064.
4. Gance L. G., Lustik S. J., Hannan E. L., Osler T. M., Mukamel D. B., Qian F., Dick A. W. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Annals of Surgery*, 2012, vol. 255, no. 4, pp. 696–702. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b45af.
5. Bouri S., Shun-Shin M. J., Cole G. D., Mayet J., Francis D. P. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent peri-operative death in noncardiac surgery. *Heart*, 2014, vol. 100, pp. 456–464.
6. Devereaux P. J., Goldman L., Cook D. J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G. H. Peri-operative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Canadian Medical Association Journal*, 2005, vol. 173, pp. 627–634.
7. Shchukin Yu. V., Khokhlunov S. M., Surkova E. A., Duplyakov D. V., Vachev A. N., Germanov A. V., Zemlyanova M. E., Kruglov V. N., Kuz'min V. P., Lyas M. N., Pavlova G. A., Pavlova T. V., Polyakov V. P., Ryabov A. E., Skuratova M. A., CHomahidze P. Sh. *Forecasting and prevention of cardiac complications of out-of-cardiac surgeries: national recommendations*. All-Russian Scientific Society of Cardiology. Moscow, 2011. 28 p. (in Russian).
8. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D., Barnason S. A., Beckman J. A., Bozkurt B., Davila-Roman V. G., Gerhard-Herman M. D., Holly T. A., Kane G. C., Marine J. E., Nelson M. T., Spencer C. C., Thompson A., Ting H. H., Uretsky B. F., Wijeyesundera D. N. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*, 2014, vol. 130, pp. 2215–2245. doi: 10.1161/CIR.000000000000105.
9. Roitman E. V., Dementeva I. I., Azizova O. A. Change in rheological properties of blood and osmotic resistance of erythrocytes during activation of free radical processes. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, Hemostasis and Rheology], 2006, no. 4, pp. 25–31. (in Russian).
10. Akimtseva E. A., Kotovshchikova E. F. Markers of endothelial dysfunction as predictors of the development of rethromboses of coronary stents. *Fundamental'nye issledovaniia* [Fundamental Research], 2012, no. 8, pp. 271–273. (in Russian).
11. Bencze J., Kiss R. G., Toth-Zsomboki E., Vargova K., Kerecsen G., Korda A., Molnar F., Preda I. Inverse correlation between coronary blood flow velocity and sICAM-1 level observed in ischemic heart disease patients. *Atherosclerosis*, 2006, vol. 188, pp. 142–149.

Информация об авторах

Митьковская Наталья Павловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Третьяк Станислав Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: surg2@bsmu.by.

Герасименко Дмитрий Станиславович – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: modimu@tut.by.

Картун Людмила Владимировна – ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lbmi@tut.by.

Мансуров Валерий Анатольевич – канд. техн. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mansurov@tut.by.

Григоренко Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alegri@tut.by.

Information about the authors

Natalya P. Mitkovskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Stanislav I. Tretyak – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: surg2@bsmu.by.

Dmitrii S. Gerasimenok – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: modimu@tut.by.

Lyudmila V. Kartun – Senior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lbmi@tut.by.

Valerii A. Mansurov – Ph. D. (Tech.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mansurov@tut.by.

Elena A. Grigorenko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alegri@tut.by.