

Зміни рівня маркерів запалення та uszkodження ендотелію при позасерцевих оперативних втручаннях у пацієнтів похилого віку

Автори: Клігуненко О.М., Площенко Ю.О. — Кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
Рубрики: Медицина неотложных состояний
Разделы: Клинические исследования

Резюме

Актуальность. Увеличение численности пожилых пациентов является серьезной проблемой как для хирургии, так и для анестезиологии. Наиболее тяжелым осложнением периоперационного периода у больных пожилого возраста является развитие инфаркта миокарда. Нарушение функции эндотелия играет важную роль в развитии ишемической болезни сердца. Синтез эндотелина-1 определяет дисфункцию эндотелия и значительно опережает появление клинических признаков заболевания. Другим важным маркером развития осложненной служит интерлейкин-6 — у больных наблюдается активация воспалительного процесса. Однако практически нет данных, посвященных анализу маркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца с точки зрения периоперационных осложнений в некардиальной хирургии. Целью работы были изучение и оценка функционального состояния эндотелия и динамики уровня провоспалительного интерлейкина-6 у больных пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в пред- и послеоперационном периоде некардиальных хирургических вмешательств. Материалы и методы. Обследованы 55 больных в возрасте от 60 до 82 лет, которые поступали в больницу для проведения планового оперативного вмешательства на органах брюшной полости. Проведены лабораторные исследования по определению уровней эндотелина-1 и интерлейкина-6 в ЭДТА-плазме с помощью иммуноферментного анализа. Результаты. У больных пожилого возраста выявлено повышение уровня эндотелина-1 и провоспалительного интерлейкина-6 в плазме крови, что свидетельствует о дисфункции эндотелия и активации провоспалительной системы. В раннем послеоперационном периоде эндотелий сосудов реагирует выбросом вазоконстрикторного и провоспалительных маркеров на операционную травму, до пятых суток послеоперационного периода признаки дисфункции эндотелия и воспаления у больных пожилого возраста уменьшаются, но не исчезают полностью. Вывод. Установленное в результате исследования повышение уровней эндотелина-1 и интерлейкина-6 подтверждает данные об их роли как маркеров дисфункции эндотелия.

Ключевые слова

анестезия, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелий, цитокины



Стаття опублікована на с. 59-63
Вступ

Швидкий розвиток медицини призводить до збільшення тривалості життя населення, у результаті чого постійно зростає кількість людей похилого віку. Збільшення чисельності таких пацієнтів є серйозною проблемою як для хірургії, так і для анестезіології. Близько половини оперованих хворих відносяться до групи старшого віку, що збільшує ризик розвитку кардіальних ускладнень.

Серцево-судинні захворювання є одними з найбільш поширених, що визначають високий рівень тимчасової та стійкої неприцездатності, великі трудові й економічні витрати та високу смертність (Москаленко В.Ф., Коваленко В.М., 2012). Незважаючи на значні досягнення сучасної кардіології, що дозволяють суттєво поліпшити якість діагностики, лікування й профілактики захворювань системи кровообігу, частка ішемічної хвороби серця (ІХС) серед причин смерті в даний час залишається найбільш високою.

Щороку від 500 000 до 900 000 чоловік переносять нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), зупинку серця або вмирають від коронарної патології в інтра- або ранньому післяопераційному періоді (Devereaux P.J., Goldman L., 2015; Mangano D., 2009).

Летальні результати внаслідок серцево-судинних причин під час великих позасерцевих операцій становлять 0,5–1,5 %, а будь-які кардіальні ускладнення — 2–3,5 % (Poldermans D., Vax J.J., 2009). Найбільш частим ускладненням є інфаркт міокарда, що супроводжується високою летальністю — 15–25 % (Devereaux P.J., Goldman L., 2015). Іншими ускладненнями є смерть від серцевих причин, тяжкі порушення ритму серця, декомпенсація хронічної серцевої недостатності (ХСН).

При цьому похилий вік враховується як фактор, що підвищує ступінь операційно-анестезіологічного ризику, навіть за відсутності супутніх захворювань.

Анестезіологічний ризик збільшується при наявності гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, хронічної застійної серцевої недостатності, хронічних неспецифічних захворювань легенів, цукрового діабету, хвороб периферичних судин, нирок, суглобів, змін у центральній нервовій системі.

Основними механізмами, що призводять до розвитку гострого коронарного синдрому, нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда, є атеросклероз і тромбоз.

Вивчено безліч факторів ризику розвитку і прогресування ІХС, проте поки не вдалося повністю пояснити, що є першопричиною і основним пусковим механізмом гострих коронарних ускладнень. Останнім часом широко обговорюється запальна теорія атеросклерозу. Численні клініко-патологічні та експериментальні дослідження останніх років свідчать, що артеріальна стінка при атеросклерозі вражається за участю імунних механізмів. В результаті запалення відбуваються потовщення внутрішнього шару артерії, некроз серединного шару, сегментарна проліферація клітин внутрішнього і середнього шарів, відкладення ліпідів і кальцію, утворення тромбів на патологічно змінній сегментарній ділянці артерії. Дестабілізація атеросклеротичної бляшки визначається високою активністю хронічного запального процесу.

Останнім часом особлива увага приділяється вивченню ролі ендотелію судин (Luscher T.F., 2007; Celermajer D.S., 2007; M. Remzi Onder, 2006) і запалення (Насонов Є.Л., 2012; Братусь В.В., Шумаков В.О., 2014) як основних етіопатогенетичних факторів цього захворювання. Ступінь ендотеліальної дисфункції, зміна рівнів показників, що характеризують інтенсивність запального процесу, пов'язані з вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій, станом атеросклеротичної бляшки і, відповідно, тяжкістю клінічного стану хворого (Титов В.Н., 2001; Лутай М.І., 2003). Визначення функції ендотелію та нових високочутливих маркерів запалення дозволяє оцінити активність перебігу атеросклеротичного процесу і виділити на цій основі категорію хворих із високим ризиком ускладнень.

Порушення функції ендотелію відіграє величезну роль у розвитку ІХС. В ендотеліі виробляється ряд речовин, що чинять судинозвужувальну і прокоагулянтну дію, а також фактори із судинорозширювальною і антикоагулянтним ефектами.

Неушкоджений ендотелій має антикоагулянтну, антитромботичну й антиагрегаційну активність і забезпечує вільнийтік крові по кровоносних судинах. При ІХС ситуація протилежна: переважає продукція ендотеліальних факторів, що чинять прокоагулянтний і проагрегантний ефект. Синтез ендотеліну-1 визначає дисфункцію ендотелію, є пусковим механізмом у патогенезі серцево-судинних захворювань і значно випереджає появу клінічних ознак захворювання (Полонецький Л.З. і співавт., 2013). Ендотелінін-1 є потужним і довготривалим судинним констриктором (Randall M., 2010). Підвищення вмісту ендотеліну-1 відзначено при гострому ІМ і серцевій недостатності (Амосова Е.Н., 2006., Князькова І.І., 2011). Саме ендотелінін-1 є не тільки маркером вазоконстрикції коронарних судин та ІХС, він також справляє пошкоджуючий ефект на серцевий м'яз, що може призвести до розвитку кардіальних ускладнень у периопераційному періоді.

Іншим важливим маркером розвитку ускладнень слугує інтерлейкін-6 — білок із молекулярною масою 26 кДа, відноситься до багатofункціональних цитокінів і стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, макрофагів, ендотеліальних клітин, виступає як фактор росту й диференціювання В-лімфоцитів, гепатоцитів і нейронів, під його впливом активуються клітини ендотелію, моноцити й відбуваються прокоагулянтні реакції, він модулює імунологічні процеси, запалення, проліферацію і апоптоз.

За даними літератури, спостерігається активація запального процесу у хворих із гострими коронарними синдромами, нестабільною стенокардією та в ранній постінфарктний період (Biasucci L.M., 2009; Danesh J., 2000; Liuzzo G., 2011; Maseri A., 2012; Ridker P.M., 2013; Пархоменко О.М., 2003), проте практично немає даних, присвячених аналізу маркерів системного запалення у хворих на ІХС з точки зору періопераційних ускладнень у некардіальній хірургії.

Метою роботи були вивчення й оцінка функціонального стану ендотелію й динаміки рівня прозапального інтерлейкіну-6 у хворих похилого віку з супутньою серцево-судинною патологією в перед- та післяопераційному періоді некардіальних хірургічних втручань.

Матеріал та методи дослідження

Клінічне дослідження виконано в клініці кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України. Клінічна база — КЗ «Шоста міська клінічна лікарня» ДОР.

Обстежені 55 хворих віком від 60 до 82 років, які надходили в лікарню для проведення планового оперативного втручання на органах черевної порожнини.

Критерії включення пацієнтів в дослідження:

- пацієнти обох статей;
- вік від 60 до 85 років;
- фізичний статус пацієнтів за класифікацією ASA — II-III;
- проведення планового оперативного втручання середньої тривалості на органах черевної порожнини в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії.

Критерії виключення:

- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- фізичний статус за класифікацією ASA — IV;
- наявність в анамнезі полівалентної алергії, декомпенованого цукрового діабету, гострого порушення мозкового кровообігу, епілепсії, органічного ушкодження центральної нервової системи.

Критерії дострокового припинення дослідження:

- неможливість провести дослідження відповідно до протоколу;
- смерть пацієнта.

Хворі були репрезентативними за основними демографічними показниками: за статтю, віком, тяжкістю стану за класифікацією ASA, індексом маси тіла. Використовували облік демографічних та метричних показників, супутня патологія враховувалась за системами: серцево-судинна, дихальна, сечовидільна, ендокринна, система гемостазу з урахуванням переважуючої. Передопераційна підготовка хворих похилого віку із серцево-судинною патологією проводилась згідно з рекомендаціями ESC Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery (2014). Додатково до класифікації ASA хворих стратифікували за ризиком серцево-судинних ускладнень за шкалою EuroScore. Усі пацієнти отримували фармакологічне лікування ІМ та артеріальної гіпертензії з включенням нітратів, β-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, частина хворих — із застосуванням антагоністів кальцію та діуретиків.

Лабораторні дослідження з визначенням ендотеліну-1 та інтерлейкіну-6 в ЕДТА-плазмі за допомогою імуноферментного аналізу (набір Biomedica і Elisa Diameb, Франція) проводилися на базі діагностичного центру медичної академії. Дослідження проходили відповідно до вимог.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета програм MS Excel 2007. Дані наведені у вигляді $M \pm m$. Статистично вірогідним вважали значення $p < 0,05$.

Результати

При проведенні передопераційного обстеження хворих із врахуванням операційно-наркозного ризику за ASA було виявлено, що тяжкість стану 58 % пацієнтів відповідала II ступеню ризику, 42 % — III.

При аналізі супутньої патології ішемічна хвороба серця у вигляді дифузного та атеросклеротичного кардіосклерозу зустрічалась у 30,6 та 58,3 % випадків відповідно; гіпертензивне серце було в 4,37 % хворих, порушення ритму — в 11,6 %. Додатково патологія дихальної системи як супутня виділена у 27,4 % хворих, порушення ендокринної системи — у 3 %, сечовидільної — у 8,51 % пацієнтів похилого віку. Від варикозної хвороби нижніх кінцівок страждали 11,4 % хворих. Майже у 25 % пацієнтів похилого віку з патологією черевної порожнини було відмічено наявність поєднаної патології за кількома системами.

Нами було проведено порівняння рівнів ендотеліну-1 у хворих похилого віку з супутньою серцево-судинною патологією в до- та післяопераційному періоді на 1-шу та 5-ту добу після операції. В доопераційному періоді рівень ендотеліну-1 у всіх пацієнтів був значно підвищений (на 45 %) порівняно з референтними значеннями (у здорових осіб, за літературними даними, — 0,1–0,35 фмоль/мл) (табл. 1). Таким чином, лабораторно ми отримали підтвердження проявів серцево-судинної патології з ознаками дисфункції ендотелію в пацієнтів, яким планувались некардіальні хірургічні втручання. На першу добу після операції рівень маркера, який ми дослідили, вірогідно підвищувався порівняно з передопераційними значеннями. До п'ятої доби післяопераційного періоду рівень ендотеліну-1 в групах дослідження вірогідно знижувався до передопераційного вихідного рівня, але не досягав референтних значень.

Таблиця 1. Значення ендотеліну-1 на етапах дослідження

Маркер	1-й етап	2-й етап
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,556 ± 0,020	0,627 ± 0,010*

Примітка: * — вірогідність змін значень за етапами ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Значення інтерлейкіну-6 на етапах дослідження

Маркер	1-й етап	2-й етап
Інтерлейкін-6, пмоль/мл	4,81 ± 0,9	35,39 ± 13,4*

Примітка: * — вірогідність змін значень за етапами ($p < 0,05$).

Рівень інтерлейкіну-6 у доопераційному періоді у всіх пацієнтів перевищував референтні значення у 2 рази. На першу добу після операції рівень маркера, який ми досліджували, підвищувався порівняно з передопераційними значеннями до 10 разів. До п'ятої доби відзначалась позитивна динаміка у вигляді зниження показника практично в 3,5 раза порівняно з раннім післяопераційним періодом, але він не досягав значень до оперативного втручання (табл. 2).

Обговорення

Відомо, що синтез ендотеліну-1 багато в чому визначає дисфункцію ендотелію, що є пусковим механізмом у патогенезі серцево-судинної патології (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, тромбоутворення), і значно випереджає появу клінічних ознак захворювання (Полонецкий Л.З. і співавт., 2013). Ендотелін-1 є потужним і тривалодіючим судинним констриктором з ефективністю, що на порядок перевищує вазоконстрикторний потенціал ангіотензину II (Randall M., 2011), за що справедливо отримав характеристику найпотужнішого з усіх відомих короткоживучих, але довготривалих медіаторів. Кардіальні ефекти ендотеліну-1 (вазоконстрикція й ішемія) реалізуються через рецепторний апарат (рецептори субтипу А), локалізований в основному в гладкій мускулатурі вінцевих артерій. Певна кількість рецепторів, чутливих до ендотеліну-1, виявлена на мембранах кардіоміоцитів, їх число збільшується одночасно з підвищенням рівня ендотеліну-1 в крові в умовах експериментального і клінічного інфаркту міокарда (Battistelli S., 2015), що дає підставу припускати безпосередній вплив пептиду на міокард. Підвищення вмісту ендотеліну-1 в периферичній крові відзначено при гострому ІМ та серцевій недостатності (Амосова Е.Н., 2006; Князькова І.І., 2004). Концентрація імунореактивного ендотеліну-1 значно підвищена у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II-III стадії і симптоматичною артеріальною гіпертензією (Stangl R., 2010). Є дані про переважно локальну продукцію ендотеліну-1 при серцевій недостатності і порушенні серцевого ритму (Horig J., 2015; Stangl R., 2010).

Таким чином, можна припустити, що ендотелін-1 є не тільки маркером і виразником вазоконстрикції вінцевих судин та ІХС, але і чинить ушкоджуючий ефект на серцевий м'яз безпосередньо, що може призвести до розвинення кардіальних ускладнень у періопераційному періоді.

Встановлене в результаті дослідження вірогідне підвищення рівнів ендотеліну-1 та інтерлейкіну-6 у хворих із серцево-судинними захворюваннями, яким проводяться некардіальні хірургічні втручання, порівняно з референтними значеннями підтверджує дані про роль ендотеліну-1 та інтерлейкіну-6 як маркерів дисфункції ендотелію.

Висновки

1. У хворих похилого віку з супутньою серцево-судинною патологією, яким планується проведення некардіальних хірургічних втручань, виявлено вірогідне підвищення рівнів ендотеліну-1 і прозапального інтерлейкіну-6 в плазмі крові, що свідчить про наявність дисфункції ендотелію та активацію прозапальної системи.
2. У ранньому післяопераційному періоді ендотелій судин реагує викидом вазоконстрикторного та прозапального маркерів на операційну травму.
3. До п'ятої доби післяопераційного періоду ознаки дисфункції ендотелію та запалення у хворих похилого віку зменшуються, але не зникають остаточно.
4. Для уточнення механізмів впливу і наслідків наявної ендотеліальної і запальної дисфункції необхідні подальші дослідження.

Список літератури

1. Arora V., Velanovich V., Alarcon W. Preoperative assessment of cardiac risk and perioperative cardiac management in noncardiac surgery // *International Journal of Surgery*. — 2011. — Vol. 9, Issue 1. — P. 23-28.
2. Bill K.M. Anaesthesia for patients with cardiac disease undergoing non-cardiac surgery // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. — 2012. — Vol. 13, Issue 10. — P. 519-523. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2012.08.010>.
3. Cannesson M., Earing M.G., Collange V., Kersten J.R. Anesthesia for noncardiac surgery in adults with congenital heart disease // *Anesthesiology*. — 2009. — Vol. 111, Issue 2. — P. 432-440.
4. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 64, Issue 22. — P. 2373-2405.
5. Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F., Gregson J., Willeit P., Gorman D.N. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379, Issue 9822. — P. 1205-1213.
6. Shinohara T., Takahashi N., Okada N., Ayabe R., Kondo H. et al. Interleukin-6 as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events in Patients with Type-2 Diabetes without Structural Heart Disease // *J. Clin. Exp. Cardiol.* — 2012. — Vol. 3, Issue 9. — P. 5.
7. Tamariz L., Hare J.M. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, Issue 7. — P. 768-770.
8. Tomas M.J., Baluyot P.M., Santos A.L.D., Faustino J., Licudine E. et al. Interleukin 6 as a Biomarker of Ischemic Heart Disease // *International Journal of Scientific and Research Publications*. — 2015. — Vol. 5, Issue 7. — P. 1-4.
9. Jankowich M.D., Wu W.Ch., Choudhary G. Association of Elevated Plasma Endothelin-1 Levels With Pulmonary Hypertension, Mortality, and Heart Failure in African American Individuals: The Jackson Heart Study // *JAMA Cardiol.* Published online 2016. Available at: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2527091>. Doi:10.1001/jamacardio.2016.0962.
10. Kitada K., Ohkita M., Matsumura Y. Pathological Importance of the Endothelin-1/ETB Receptor System on Vascular Disease // *Cardiology Research and Practice*. — 2012. — Vol. 2012. — P. 7.
11. Latus H., Karanatsios G., Basan U., Salsler K., Müller S. Clinical and prognostic value of endothelin-1 and big endothelin-1 expression in children with pulmonary hypertension // *Heart*. — 2016. — Vol. 102. — P. 1052-1058.