

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1448>

# РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Д.С. Герасименко, В.А. Мансуров, Н.П. Митьковская

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь

УДК 616.366-089.87-073-036.8

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, реология крови, биомаркеры.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Д.С. Герасименко, В.А. Мансуров, Н.П. Митьковская. Результаты оценки биологических и реологических показателей у пациентов после холецистэктомии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1448–1453.

**Введение.** С учетом изменения патогенетического вектора в сторону изучения коморбидности, сохраняет актуальность поиск биологических предикторов, которые могут обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с фоновыми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости).

**Цель.** Оценка некоторых реологических и биохимических показателей у пациентов с острым калькулезным холециститом.

**Материал и методы.** В основную группу пациентов (группа ОКТ) входили лица, имевшие острый калькулёзный холецистит, который разрешался хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулёзным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии (группа ОК). Вторая группа сравнения была сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулёзным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии (группа КТ).

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведенного исследования были получены следующие исходные данные (Ме (25-й; 75-й процентиля)): ВЧСРБ, мг/л – 9,6 (3,8;15) и 21,11 (4,90;18,20),  $p > 0,05$ ; гомоцистеин, мкмоль/л 12,6 (8,6;16,3) и 9,04 (6,80;10,00),  $p < 0,05$ ; ICAM-1, нг/мл – 420 (298;482) и 564,27 (280,00;920,00),  $p > 0,05$ ; MMP-9, нг/мл 119,2 (116;1430) и 991,36 (690;1450),  $p > 0,05$ , в группах ОКТ и КТ, соответственно. Амбулаторно были получены следующие данные: ВЧСРБ – 1,6 (0,88;3,56) и 5,94 (1,87;9,63),  $p < 0,05$ ; MMP-9 – 108,5 (84,4;575) и 800,90 (465,00;1310,00),  $p < 0,05$ ; ICAM-1 – 434,5 (340;580) и 277,75 (240,00;306,00),  $p < 0,05$ ; гомоцистеин 14,9 (12,9;19,2) и 15,51 (14,10;18,25),  $p > 0,05$ , в группах ОКТ и КТ, соответственно.

**Заключение.** Отсутствие хирургического лечения острого калькулёзного холецистита приводило к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, матриксная металлопротеиназа-9 и более низким уровнями молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1. Таким образом, консервативное ведение пациентов с острым калькулёзным холециститом сопровождалось более высокими концентрациями биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки к концу 30 суток наблюдения.

## RESULTS OF EVALUATION OF BIOLOGICAL AND RHEOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY

D.S. Herasimionak, V.A. Mansurov, N.P. Mitkovskaya

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus

**Key words:** cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, blood rheology, biomarkers.

**FOR REFERENCES.** D.S. Herasimionak, V.A. Mansurov, N.P. Mitkovskaya. Results of evaluation of biological and rheological parameters in patients after cholecystectomy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1448–1453.

**Background.** Considering the change in the pathogenetic vector towards the studying of comorbidity, becomes crucial the search for biological predictors providing a more precise assessment of cardiovascular risk in specific subgroups of patients with moderate, unusual or undetectable risk levels (for example, in patients with background acute surgical diseases of the abdominal cavity).

**Aim.** Evaluation of some rheological and biochemical parameters in patients with acute calculous cholecystitis.

**Material and methods.** The main group consisted of patients with acute calculous cholecystitis, which were administered cardioprotective therapy (acetylsalicylic acid and atorvastatin) and who carried out urgent

cholecystectomy (OKT group). The first comparison group was formed of patients who underwent urgent cholecystectomy, but did not take cardioprotective therapy (OK group). The second comparison group was formed of patients which were used cardioprotective therapy, but who did not perform cholecystectomy (KT group).

**Results and discussion.** In accordance the study, the following initial data were obtained (Me (25th; 75th percentiles)): HSCRP, mg/l – 9.6 (3.8;15) and 21.11 (4.90;18.20),  $p > 0.05$ ; homocysteine, mmol/l 12.6 (8.6;16.3) and 9.04 (6.80;10.00),  $p < 0.05$ ; ICAM-1, ng/ml – 420 (298;482) and 564.27 (280.00;920.00),  $p > 0.05$ ; MMP-9, ng/ml 119.2(116;1430) and 991.36 (690;1450),  $p > 0.05$ , in the OKT and KT groups, respectively. The following data were obtained on an outpatient

basis: HSCRP – 1.6 (0.88;3.56) and 5.94 (1.87;9.63),  $p < 0.05$ ; MMP-9 – 108.5 (84.4;575) and 800.90 (465.00;1310.00),  $p < 0.05$ ; ICAM-1 – 434.5 (340;580) and 277.75 (240.00;306.00),  $p < 0.05$ ; homocysteine 14.9 (12.9;19.2) and 15.51 (14.10;18.25),  $p > 0.05$ , in the OKT and KT groups, respectively.

**Conclusion.** The absence of surgical treatment of acute calculous cholecystitis resulted in to significantly higher concentrations of markers of inflammation such as HSCRP, matrix metalloproteinase-9 and lowered levels of the intercellular adhesion molecule – ICAM-1. Thus, conservative management of patients with acute calculous cholecystitis was accompanied with higher concentrations of biomarkers of inflammation and atherosclerotic plaque vulnerability by the end of 30 days of follow-up.

## Введение

На современном этапе развития кардиологии представлен достаточно широкий спектр валидированных маркеров, выявляющих патологические процессы ассоциированные с сердечно-сосудистой системой [1, 2]. С учетом изменения патогенетического вектора сердечно-сосудистого континуума в сторону изучения коморбидности, сохраняет актуальность поиск биологических предикторов, которые могут обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с фоновыми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости). Поиск и выявление биологических маркеров, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с острым калькулёзным холециститом, позволит выявить группу лиц пациентов, у которых ранняя кардиопротективная стратегия сможет оказать дополнительный благоприятный эффект на сердечно-сосудистые риски.

Реологические свойства крови и плазмы могут оказаться ключевыми факторами в перераспределении кровотока на разных уровнях сосудистой сети, в особенности, её микроциркуляторном звене. От физических свойств текучести плазмы, состояния эритроцитарной мембраны может зависеть основная – транспортная функция крови, связанная с доставкой кислорода тканям. Изучение физических свойств текучести плазмы, крови, эритроцитарного взаимодействия, может помочь раскрыть дополнительные патогенетические механизмы гипоперфузии и гипоксии миокарда в условиях воздействия стрессорного фактора.

## Цель

Оценка некоторых реологических и биохимических показателей у пациентов с острым калькулёзным холециститом.

## Материал и методы

В наше исследование были включены пациенты с острым калькулёзным холециститом, имевшие средний, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск и которым была показана холецистэктомия. В основную группу пациентов (группа ОКТ) входили лица, имевшие острый калькулёзный холецистит, который разрешился хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулёзным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии (группа ОК). Вторая группа сравнения была сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулёзным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии (группа КТ). Нами проводился анализ результатов исходно и в течение 45 суток после холецистэктомии, либо в течение 25–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения. Для оценки маркеров миокардиального, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза при повторном визите исследовались 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 (MMP-9), интерлейкин – 6 (ИЛ-6), липопротеин-связанная фосфолипаза А2 (LpPLA2), гомоцистеин, аполипопротеин β, натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP).

Определение реологических показателей крови и плазмы производилось на стационарном ротационном вискозиметре ВИР-78ЭМ, реализующем течение Куэтта типа «цилиндр-цилиндр» с диаметром внутреннего цилиндра – 12 мм, внешнего – 14 мм, высота внутреннего цилиндра – 12 мм. Объем образца составлял 2,5 мл, зазор между цилиндрами порядка 1 мм.

Для описания реологического поведения крови и плазмы использовалась трёхпараметрическая модель Серса [4], включающая в себя как структурные, так и гидродинамические показатели, параметры этой модели вычислялись путем фитинга по методу наименьших квадратов (формула 1):

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\tau_s}{\dot{\gamma}_* + \dot{\gamma}}, \quad (1)$$

где  $\eta_{\infty}$  – гидродинамическая вязкость, т.е. вязкость, которую имела бы суспензия частиц в отсутствие любого взаимодействия между ними, за исключением гидродинамического;  $\dot{\gamma}_*$  – константа кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц;  $\tau_s$  – константа прочности эритроцитарных агрегатов, образованной форменными элементами крови;  $\dot{\gamma}$  – скорость сдвига.

Расчетным путем так же были определены следующие показатели: индекс ригидности эритроцитов, индекс агрегации.

Для описания деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности эритроцитов ( $T_k$ ), который рассчитывался по формуле 2:

$$T_k = \frac{\eta_{01}^{0,4} - 1}{\eta_{01}^{0,4}} H_{ct}, \quad (2)$$

где  $\eta_{01} = \eta_0 / \eta_p$ ,  $\eta_p$  – это вязкость плазмы, а  $\eta_0 = \tau_s / \dot{\gamma}_*$ ;  $H_{ct}$  – гематокрит.

Для изучения выраженности процессов взаимодействия между эритроцитами с последующим образованием агрегатов при нулевой скорости сдвига по формуле 3 рассчитывался индекс агрегации эритроцитов ( $I_a$ ):

$$I_a = \frac{\eta_0 - \eta_i}{\eta_i}, \quad (3)$$

где  $\eta_0 = \tau_s / \dot{\gamma}_*$ ,  $\eta_i$  – гидродинамическая вязкость.

Таблица 1.  
Динамика реологических показателей у пациентов основной группы до и через месяц после холецистэктомии

Показатель	Исходно (n = 25)	Повторно (n = 25)
$\eta_i$ (мПа*с)	3,42±0,14	3,78±0,09*
$T_k$ (y.e.)	0,77±0,02	0,71±0,03
$I_a$ (y.e.)	0,95±0,01	0,96±0,01
$\eta_{пп}$ (мПа*с)	1,44±0,03	1,64±0,07**

Примечание:  $\eta_i$  – гидродинамическая вязкость крови,  $\eta_{пп}$  – вязкость плазмы крови;  $T_k$  – индекс ригидности эритроцитов;  $I_a$  – индекс агрегации эритроцитов; \* – достоверность различия показателей при сравнении с исходными данными (\* – при  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ).

Table 1.  
Dynamics of rheological parameters in patients of the main group before and one month after cholecystectomy

Parameter	Initially (n = 25)	Second visit (n = 25)
$\eta_i$ (mPa*s)	3,42±0,14	3,78±0,09*
$T_k$ (un)	0,77±0,02	0,71±0,03
$I_a$ (un)	0,95±0,01	0,96±0,01
$\eta_{pp}$ (mPa*s)	1,44±0,03	1,64±0,07**

Notes:  $\eta_i$  – hydrodynamic blood viscosity,  $\eta_{pp}$  – blood plasma viscosity;  $T_k$  – erythrocyte rigidity index;  $I_a$  – erythrocyte aggregation index; \* – reliability of the difference in parameters when compared with the initial data (\* – at  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ ).

Обработка полученных данных производилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, Stat Soft, Inc., USA). Для описания количественного признака с распределением в выборке, отличным от нормального, использовалась Медиана (Me) с указанием интерквартильного интервала (значения 25-го и 75-го процентилей). При сравнении признака в двух независимых группах расчеты проводились с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Различия в группах считали, как значимые, при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении трех независимых групп с распределением признака, отличным от нормального, достоверность различий рассчитывалась методом рангового анализа вариаций по Краскелу-Уолису, при отклонении нулевой гипотезы ( $p < 0,05$ ) проводилось попарно сравнение групп методом Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Показатели вязкости исследовались исходно у пациентов основной группы и сравнивались с контрольной группой здоровых лиц. Затем в динамике. Гидродинамическая вязкость крови, вязкость плазмы имели более низкие значения по сравнению с контрольными данными, в то время как индекс ригидности эритроцитов превышал значения, полученные в группе контроля. Таким образом, у пациентов исходно не наблюдались ухудшения вязкости крови и плазмы в момент госпитализации по сравнению с группой контроля. Индекс ригидности эритроцитов значимо превышал контрольные значения, что могло ухудшать капиллярный кровоток у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Далее проводилось сравнение гидродинамической вязкости крови, индекса ригидности эритроцитов, индекса агрегации эритроцитов и вязкости плазмы крови у пациентов основной группы в момент госпитализации и через 30±5 суток после выполненной холецистэктомии. Полученные результаты представлены в таблице 1.

В результате наблюдения за пациентами было установлено статистически значимое повышение показателя вязкости крови и плазмы, а также тенденция к лучшей деформируемости эритроцитов у пациентов через месяц после холецистэктомии.

Для оценки маркеров миокардиально-го, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза исследовались концентрации в крови таких молекул, как высокочувствительный СРБ, сосудисто-клеточная молекула адгезии, межклеточная молекула адгезии-1, матриксная металлопротеиназа – 9, интерлейкин – 6, липопротеин-связанная фосфолипаза А2, гомоцистеин, аполи-

попротеин  $\beta$ , натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP).

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска представлены в таблице 2.

В момент госпитализации пациенты имели статистически значимые более высокие уровни таких показателей системного воспаления, как высокочувствительный СРБ и интерлейкин – 6, а также основного маркера дестабилизации атеросклеротической бляшки – матриксной металлопротеиназы – 9. К концу тридцатидневного амбулаторного наблюдения уровни ВЧСРБ, MMP-9, ИЛ-6 снизились у пациентов после холецистэктомии. В то время как концентрации факторов тромбоза и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, sVCAM-1) значимо повысились.

Наличие более высоких уровней ВЧСРБ, ИЛ-6 и MMP-9 до выполнения холецистэктомии свидетельствовало о высоком воспалительном ответе на обострение калькулезного холецистита. С учетом негативного влияния данных биомаркеров на стабильность атеросклеротической бляшки, агрегационной функции тромбоцитов и повышения сердечно-сосудистых рисков в целом [5], данные изменения в биологическом профиле могли приводить к обострению и усугублению течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с активным холециститом. Спустя месяц после выполнения холецистэктомии данные биомаркеры достоверно уменьшились, что свидетельствовало о положительном влиянии холецистэктомии на системный воспалительный ответ и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Оценка динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1) и тромбоза (гомоцистеин) продемонстрировала значимый прирост концентрации этих показателей к концу 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 [6]. В результате этого механизма повреждения эндотелия возможно развивались микроциркуляторные расстройства, которые усугублялись присутствием более ригидных эритроцитов.

Уровень биомаркера миокардиальной дисфункции (NTproBNP) не изменялся в послеоперационном периоде, что могло свидетельствовать об отсутствии влияния холецистита и последующей холецистэктомии на проявления синдрома сердечной недостаточности у данной категории пациентов. По дан-

Таблица 2. Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов основной группы до и через месяц после холецистэктомии

Наименование показателя (M $\pm$ m), (Me (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 $\beta$ , мг/дл	64,4 (30;118)	30,1 (24,6;89)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610;915)	875 (725;1170)*
MMP-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, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа – 9, ИЛ-6 – интерлейкин – 6, LpPLA2 – липопротеин-связанная фосфолипаза 2; \* – достоверность различия показателей в динамике (\* –  $p < 0,05$ ).

Table 2 Dynamics of biological markers of cardiovascular risk in patients of the main group before and one month after cholecystectomy

Parameter (M $\pm$ m), (Me (25th; 75th percentile))	Visit 1 (n = 40)	Visit 2 (n = 40)
hsCRP, mg/l	9,6 (3,8;15)	1,6 (0,88;3,56)*
Homocysteine, $\mu$ mol/l	12,6 (8,6;16,3)	14,9 (12,9;19,2)*
Apolipoprotein $\beta$ , mg/dL	64,4 (30;118)	30,1 (24,6;89)
sVCAM-1, ng/ml	720 (610;915)	875 (725;1170)*
MMP-9, ng/ml	119,2 (116;1430)	108,5 (84,4;575)*
NTproBNP, pg/ml	40 (22;66)	40 (30;80)
ICAM-1, ng/ml	420 (298;482)	434,5 (340;580)
IL-6, pg/ml	20 (4;46)	2,5 (2;4)*
LpPLA2, ng/ml	290 (210;440)	260 (190;392)

Notes: hsCRP – high-sensitivity CRP, sVCAM-1 – vascular cell adhesion molecule, ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1, MMP-9 – matrix metalloproteinase – 9, IL-6 – interleukin – 6, LpPLA2 – lipoprotein-associated phospholipase 2; \* – significance of differences in parameters in dynamics (\* –  $p < 0,05$ ).

ных некоторых источников липопротеин-связанная фосфолипаза 2 рассматривается как независимый фактор риска разрыва бляшки и атеротромботических событий [6]. В нашем исследовании мы не выявили достоверных изменений данного маркера за период наблюдения у пациентов основной группы.

Далее мы провели комплексное сравнение концентрации биомаркеров между группами пациентов. Полученные данные представлены в таблице 3.

Как показал сравнительный анализ исходных концентраций, исследуемых биомаркеров, у пациентов основной группы были самые высокие уровни гомоцистеина среди исследуемого контингента, в то время как уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии был ниже, чем у пациентов из группы сравнения 1. В основной группе также выявлена более высокая концентрация липопротеин-связанной фосфолипазы A2 в сравнении с показателем из второй группы. По остальным показателям пациенты в группах были сопоставимы и имели лишь статистически незначимые тенденции в виде более высоких концентраций ВЧСРБ, ИЛ-6, MMP-9 в обеих группах сравнения.

Таблица 3.  
Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов при поступлении в стационар

Наименование показателя (M±m), (Me (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)
MMP-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)*

Примечание: \* – достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы (\* – p < 0,05).

Table 3.  
Comparison of the concentrations of biological markers of cardiovascular risk in patients upon admission to the hospital

Parameter (M±m), (Me (25th; 75th percentile))	ОКТ Group (n = 40)	ОП Group (n = 40)	КТ Group (n = 20)
(Me (25th; 75th percentile))	9,6 (3,8;15)	23,7 (5,6;15,5)	21,11 (4,90;18,20)
hsCRP, mg/l	12,6 (8,6;16,3)	11,25 (6,85;14,10)*	9,04 (6,80;10,00)*
Homocysteine, μmol/l	64,4 (30;118)	41,59 (32;130)	98,50 (70,00;131,00)
Apolipoprotein β, mg/dL	720 (610;915)	750,25 (425;817)*	809,09 (420;1010)
sVCAM-1, ng/ml	119,2(116;1430)	675,03 (117;1420)	991,36 (690;1450)
MMP-9, ng/ml	40 (22;66)	138,67 (22,00;56,6)	78,27 (38,00;123,00)
NTproBNP, pg/ml	420 (298;482)	438,90 (232,50;569,00)	564,27 (280,00;920,00)
ICAM-1, ng/ml	20 (4;46)	78,05 (7,30;73,25)	105,25 (5,10;298,05)
IL-6, pg/ml	290 (210;440)	350,78 (245,00;454,00)	207,45 (152,00;234,00)*

Notes: \* – significance of differences in parameters in dynamics (\* – p < 0.05).

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров на втором визите представлен в таблице 4.

Наличие кардиопротективной терапии у пациентов основной группы не сопровождалось статистически значимой динамикой концентрации основных маркеров миокардиального, оксидативного стресса, эндо-

телиальной дисфункции и атеротромбоза в сравнении с результатами, полученными в группе сравнения без кардиопротективной терапии. В то время как отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита приводило к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической

Таблица 4.  
Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов на втором визите

Наименование показателя (M±m), (Me (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)
MMP-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)

Примечание: \* – достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы (\* – p < 0,05).

Table 4.  
Comparison of concentrations of biological markers of cardiovascular risk in patients at the second visit

Parameter (M±m), (Me (25th; 75th percentile))	ОКТ Group (n = 40)	ОП Group (n = 40)	КТ Group (n = 20)
(Me (25th; 75th percentile))	1,6 (0,88;3,56)	3,06 (1,38;4,74)	5,94 (1,87;9,63)*
hsCRP, mg/l	14,9 (12,9;19,2)	19,4 (13,70;22,20)	15,51 (14,10;18,25)
Homocysteine, μmol/l	30,1 (24,6;89)	89,1 (27,00;125,00)	84,10 (57,00;115,00)
Apolipoprotein β, mg/dL	875 (725;1170)	883,81 (705;1130)	780,63 (635,00;977,50)
sVCAM-1, ng/ml	108,5 (84,4;575)	419,72 (98,80;670,00)	800,90 (465,00;1310,00)*
MMP-9, ng/ml	40 (30;80)	52,19 (24,00;40,00)	102,00 (33,50;120,00)
NTproBNP, pg/ml	434,5 (340;580)	467,65 (320,00;576,00)	277,75 (240,00;306,00)*
ICAM-1, ng/ml	2,5 (2;4)	3,58 (2,00;3,60)	3,35 (2,55;4,45)
IL-6, pg/ml	260 (190;392)	335,46 (230,00;440,00)	220,50 (140,00;259,00)

Notes: \* – significance of differences in parameters in dynamics (\* – p < 0.05).

бляшки – ММР-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1.

Таким образом, консервативное ведение пациентов с острым калькулёзным холециститом сопровождалось более высокими концентрациями биомаркеров воспаления и атеротромбоза, в сравнении с пациентами, которым выполнялась срочная холецистэктомия.

## Заключение

1. У пациентов с острым калькулёзным холециститом наблюдались ухудшения реологических свойств крови и плазмы к концу 30-дневного послеоперационного периода.

2. У пациентов с острым холециститом к концу первого месяца после операции снижались показатели системного воспаления, но повышались уровни биомаркеров, связанных с нарушением микроциркуляторного русла и нестабильности атеросклеротической бляшки.

## REFERENCES

1. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / Massimo F. Piepoli [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315–2381.
2. Chen Y, Tao Y, Zhang L, et al Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgraduate Medical Journal* 2019;95:210–216
3. Oslyakova A. O., Tihomirova I. A. Sostoyanie mikrocirkulyatornogo rusla i gemoreologicheskij status v norme i pri narusheniyah koronarного krovoobrashcheniya / *Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik* – 2012. – № 2. S. 103–108.

3. Консервативное ведение пациентов с острым калькулёзным холециститом сопровождалось более высокими концентрациями биомаркеров воспаления и атеротромбоза через месяц после выписки из стационара, в сравнении с данными пациентов, которым была выполнена срочная холецистэктомия.

4. В ходе выполнения исследования не было получено лабораторных подтверждений усугубления течения синдрома сердечной недостаточности.

**Источник финансирования:** работа выполнялась в рамках инновационного проекта по созданию новых технологий, приборов, материалов и социальным проблемам «Разработать и внедрить метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы». № гос. регистрации: 20151649 от 22.10.2015.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

4. Sirs, J.A. The flow of human blood through capillary tubes / *J.A. Sirs // J. Physiol.* – 1991. – Vol. 442. – P. 569–583.
5. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance / *W. Kosmala [et al.] // Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 375–382.
6. Stepanova T. V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Markery endotelial'noj disfunkcii: patogeneticheskaya rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury) // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* – 2019. – № 1. – С. 34–41.

Поступила 11.02.2022