

УДК 616.366-002-036.11-06:616.13-005.6

Оценка показателей атеротромбоза у пациентов с острым калькулезным холециститом

Герасименко Д. С.¹, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проводилось исследование динамики маркеров системного воспаления, атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым калькулезным холециститом. В ходе месячного наблюдения уровень аполипопротеина β не изменялся в группах наблюдения, имелась лишь тенденция к более низким уровням у пациентов с хирургическим лечением, получавших статины. Уровень гомоцистеина за время наблюдения увеличился у пациентов всех наблюдаемых групп, что может свидетельствовать о некотором повышении риска атеротромботических событий в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе и при отсутствии хирургического лечения. Отсутствие аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты в программе терапии у пациентов, перенесших холецистэктомию, не было ассоциировано с изменениями в профиле исследуемых биологических маркеров системного воспаления, атеротромбоза и дисфункции эндотелия по сравнению с результатами пациентов, получавших это лечение.

Ключевые слова: кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, маркеры атеротромбоза.

Введение. Современные подходы в профилактической кардиологии все больше выходят за рамки одной специальности. Эффективность методов предупреждения сердечно-сосудистых осложнений все больше зависит от оценки возможных влияний коморбидности на течение сердечно-сосудистой патологии. Сегодня в мире около 100 млн человек ежегодно подвергаются некардиологическим хирургическим вмешательствам и около половины из них относятся к группе старшего возраста [1, 3]. Каждый год от 500 тыс. до 900 тыс. человек переносят нефатальный инфаркт миокарда, остановку сердца или умирают от коронарной патологии в интра- или раннем послеоперационном периодах [1].

В настоящее время в кардиологической практике используется определенное количество валидизированных биомаркеров, которые с большой долей достоверности предсказывают неблагоприятные сердечно-сосудистые события [2, 3, 4, 5]. Но в то же время идет поиск дополнительных биологических предикторов, которые могут дать дополнительную информацию в специализированной практике и обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости). Исследование биомаркеров, предсказывающих неблагоприятные сердечно-сосудистые события в случае экстренной холецистэктомии, поможет разработать и внедрить дополнительные превентивные меры по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Цель работы — изучение динамики биохимических маркеров активности атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с умеренным, высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений согласно рекомендациям *European Society of Cardiology* [2]. Основную группу составляли пациенты с острой патологией гепатобилиарной системы (острый калькулезный холецистит), имеющие умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых применялась кардиопротективная терапия (КПТ) и была выполнена экстренная холецистэктомия. Первая группа сравнения сформирована из пациентов с острым калькулезным холециститом, имеющих умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых не при-



менялась кардиопротективная терапия, но выполнялась экстренная холецистэктомия. Вторая группа сравнения сформирована из пациентов с острым калькулезным холециститом, имеющих умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых применялась кардиопротективная терапия, но не выполнялась экстренная холецистэктомия. В качестве медицинских лекарственных средств кардиопротективной терапии в исследовании использовался аторвастатин и ацетилсалициловая кислота. Для оценки маркеров атеротромбоза исследовались концентрации в крови таких молекул, как высокочувствительный СРБ (ВЧСРБ), межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), матриксная металлопротеиназа — 9 (ММР-9), концентрации гомоцистеина и аполипопротеин β . Исследование проводилось при поступлении (Визит 1) в стационар и через 40 ± 5 дней после выписки из стационара (Визит 2).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования у пациентов основной группы были получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов основной группы до и через месяц после холецистэктомии

Показатель ($M \pm m$), (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)*
ICAM-1, нг/мл	420 (298; 482)	434,5 (340; 580)

* Достоверность различия показателей в динамике ($p < 0,05$).

В момент госпитализации пациенты имели статистически значимые более высокие уровни таких показателей как высокочувствительный СРБ, а также основного маркера дестабилизации атеросклеротической бляшки — матриксной металлопротеиназы — 9. К концу 30-дневного амбулаторного наблюдения уровни ВЧСРБ, ММР-9 снизились у пациентов после холецистэктомии. В то же время концентрации факторов тромбоза и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, sVCAM-1) значимо повысились.

Наличие более высоких уровней ВЧСРБ и ММР-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 способствовать обострению и усугублению течения атеросклеротической 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 снижении сердечно-сосудистых рисков.

Оценка динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и тромбоза (гомоцистеин, sVCAM-1) 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 [1].

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

У пациентов после холецистэктомии, но без КПП также наблюдалось достоверное снижение воспалительного ответа в результате более низких концентраций ВЧСРБ и ИЛ-6 в крови, определенных на втором визите. В то время как гомоцистеин и сосудисто-клеточная молекула адгезии продолжили рост своих концентраций, повышая риск сосудистых событий. Несмотря на тенденцию к снижению концентраций ММР-9 к концу 30 суток наблюдения, достоверных изменений эта тенденция так и не смогла достичь, что могло указывать на потенциальную опасность дестабилизации атеросклеротических бляшек у пациентов из группы ОП.



Таблица 2 — Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов первой группы сравнения (ОП) до и через месяц после холецистэктомии

Показатель ($M \pm m$), (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 (13,70; 22,20)*
Аполипопротеин β , мг/дл	41,59 (32; 130)	89,1 (27,00; 125,00)
sVCAM-1, нг/мл	750,25 (425; 817)	883,81 (705; 1130)*
ММР-9, нг/мл	675,03 (117; 1420)	419,72 (98,80; 670,00)
ICAM-1, нг/мл	438,90 (232,50; 569,00)	467,65 (320,00; 576,00)

* Достоверность различия показателей в динамике ($p < 0,05$).

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов из второй группы сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов второй группы сравнения (КТ) при госпитализации и через месяц после выписки

Показатель ($M \pm m$), (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)
ICAM-1, нг/мл	564,27 (280,00; 920,00)	277,75 (240,00; 306,00)

* Достоверность различия показателей в динамике ($p < 0,05$).

В результате оценки динамики показателей биологических маркеров у пациентов, которым не выполнялась холецистэктомия, не было выявлено достоверных изменений уровня ВЧСРБ, наряду с остальными маркерами эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза (ICAM-1, ММР-9). Возможно, причиной этому служила ситуация с неразрешенным хирургическим заболеванием — острым калькулезным холециститом. Неблагоприятная динамика у пациентов данной группы наблюдалась в отношении уровня гомоцистеина, который по аналогии с пациентами в других группах имел статистически значимый прирост к моменту второго визита.

Далее мы провели комплексное сравнение концентрации биомаркеров между группами пациентов. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов при поступлении в стационар

Показатель ($M \pm m$), (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)
ICAM-1, нг/мл	420 (298; 482)	438,90 (232,50; 569,00)	564,27 (280,00; 920,00)

* Достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы ($p < 0,05$).

Как показал сравнительный анализ исходных концентраций, исследуемых биомаркеров, у пациентов основной группы были самые высокие уровни гомоцистеина среди исследуемого континген-

та, в то время как уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии был ниже, чем у пациентов из группы сравнения 1.

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров на втором визите представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов на втором визите

Показатель ($M \pm m$), (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)*
ICAM-1, нг/мл	434,5 (340; 580)	467,65 (320,00; 576,00)	277,75 (240,00; 306,00)*

* Достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы ($p < 0,05$).

Наличие кардиопротективной терапии у пациентов основной группы не повлияло статистически значимо на концентрацию основных маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза. Полученные результаты лишь свидетельствуют о тенденции к снижению активности процессов, способствующих дестабилизации атеросклеротической бляшки, дисфункции эндотелия и атеротромбоза без статистически значимых явлений. В то время как отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита привело к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической бляшки — ММР-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии — ICAM-1.

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

Заключение. Все пациенты имели показатели концентрации аполипопротеина β менее 100 мг/дл, что соответствует целевым значениям у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по отношению к рекомендуемым [3]. В ходе месячного наблюдения уровень аполипопротеинов не изменялся в группах наблюдения, имела лишь тенденция к более низким уровням у пациентов основной группы. Уровень гомоцистеина во время наблюдения увеличился у пациентов всех наблюдаемых групп, что может свидетельствовать о некотором повышении риска атеротромботических событий в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе при отсутствии хирургического лечения. Отсутствие аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты в программе терапии у пациентов первой группы сравнения не было ассоциировано с изменениями в профиле исследуемых биологических маркеров системного воспаления, атеротромбоза и дисфункции эндотелия по сравнению с результатами пациентов основной группы. Отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита приводило к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической бляшки — ММР-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии — ICAM-1.

Литература

1. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. — М., 2011. — 28 с.
2. 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.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk/ Francois Mach [et al.] // *European Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 111–188.
4. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery/ Akshar Y. Patel [et al.] // *J. of the American College of Cardiology*. — 2015. — Vol. 66, № 19 — P. 2140–2148.
5. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot [et al.] // *European Heart J.* — 2013. — Vol. 34 — P. 2949–3003.



Assessment of atherothrombosis markers in patients with acute calculus cholecystitis

Gerasimionak D. S.¹, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

We studied the dynamics of markers of systemic inflammation, atherothrombosis and endothelial dysfunction in patients with acute calculous cholecystitis. During the monthly follow-up, the level of apolipoprotein β did not change in the observation groups, there was only a trend towards lower levels in patients with surgical treatment receiving statins. The homocysteine level during the observation period increased in patients of all observed groups, which may indicate the persistent increased risks of atherothrombotic events in the long-term postoperative period, as well as in the absence of surgical treatment. The absence of atorvastatin and acetylsalicylic acid in the therapy program in patients who underwent cholecystectomy was not associated with profile changes of the studied biological markers of systemic inflammation, atherothrombosis and endothelial dysfunction compared with the results of patients whom received this treatment.

Keywords: cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, atherothrombosis markers.

Поступила 24.06.2021