

УДК 617.55-089+616.366-003.7-089

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В. В. МЕЛЬНИКОВ

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено исследование по оценке состояния функции эндотелия у работников угольной промышленности с патологией органов дыхания и желчнокаменной болезнью с целью выбора оптимального метода холецистэктомии. Выявлено, что изменения функции эндотелия позволяют прогнозировать развитие дыхательных расстройств у пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: эндотелий, дыхательные расстройства, холецистэктомия.

Профессиональные заболевания легких, или пневмокониозы, по распространенности и тяжести клинических проявлений занимают одно из ведущих мест в профессиональных патологиях. При этих заболеваниях наблюдается прогрессирующее развитие фиброза легких под влиянием длительного воздействия пыли, следствием чего являются вентиляционные нарушения с гипоксией, повышением уровня оксидантов и артериальной гипоксемией [1]. Оксиданты повышают проницаемость эпителия, ухудшают функцию реснитчатого эпителия, стимулируют образование тромбосана, снижают активность сурфактанта, повреждают фибробласты, тем самым способствуя прогрессированию заболеваний органов дыхания [2]. При заболеваниях органов дыхания имеется тесная корреляция между тяжестью течения заболеваний, повышением артериального давления и степенью нарушения функции эндотелия. Доказано, что при снижении оксигенации поврежденный эндотелий начинает усиленно синтезировать эндотелин-1 (ЭТ-1), который обладает мощным констрикторным действием в отношении гладкой мускулатуры сосудов и бронхов и является одним из провоспалительных медиаторов [3].

При оперативных вмешательствах у больных с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы необходимо оценивать функцию дыхательной системы, объективным критерием которой является состояние факторов эндотелиальной дисфункции [4]. Немаловажно при этом определить метод проведения операции.

Основными хирургическими методами лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) в настоящее время являются лапароскопическая и лапаротомическая холецистэктомии (ЛСХЭ и ЛТХЭ) [5]. Недостаток ЛСХЭ в том, что во время операции, как правило, развиваются гиперкапния и респираторный ацидоз, так как дыхательная система реагирует на пневмоперитонеум снижением дыхательного объема и функциональной остаточной емкости легких (из-за подъема купола диафрагмы). Эти изменения представляют опасность только на фоне заболеваний легких [5].

При наличии многих методик холецистэктомии (ХЭ) в настоящее время окончательно не выяснено, какой из существующих вариантов операций является наиболее оправданным у больных с наличием сопутствующих профессиональных заболеваний органов дыхания [6].

Учитывая возможность нарастания респираторной дисфункции, которая неизбежно приведет к возникновению дыхательных расстройств, мы сделали акцент на изучении изменений, возникающих в ответ на внутрибрюшную гипертензию со стороны дыхательной системы у работников угольной промышленности.

Целью настоящего исследования явилось определение прогностической роли функции эндотелия при выборе метода ХЭ у работников угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания.

Проведено обследование 79 больных с ЖКБ, из которых 49 человек — работники угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания, составивших 1-ю клиническую группу, и 30 пациентов с ЖКБ без патологии органов дыхания (2-я контрольная группа). По способу оперативного лечения больные 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппу 1-а составили шахтеры после ЛТХЭ — 26 человек, в подгруппу 1-б вошли шахтеры после ЛСХЭ — 23 человека. Контрольная группа была разделена по способу оперативного лечения ЖКБ на 2 подгруппы: подгруппа 2-а — 15 человек после ЛТХЭ и подгруппа 2-б — 15 человек после ЛСХЭ.

Для оценки состояния функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией плечевой (бедренной) артерии. Метод основан на способности эндотелия высвободить оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемия). При сохранной функции эндотелия это приводит к поток-зависимой дилатации артерии. Для достижения постокклюзионной реактивной гиперемии было предложено сжатие сосуда манжетой сфигмоманометра на 5 мин с измерением диаметра артерии до окклюзии и на первой минуте декомпрессии с помощью ультразвукового линейного датчика [7]. Эндотелий-зависимая вазодилатация рассчитывалась как относительный прирост диаметра сосуда и в норме составила 10%. При дисфункции эндотелия значения эндотелий-зависимой вазодилатации снижаются [7]. Выбор для теста плечевой или бедренной артерий не случаен, так как эти сосуды расположены поверхностно, удобны для визуализации и имеют идеальный диаметр, который удобно фиксировать при дилатации. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации производилась методом триплексного ультразвукового сканирования конвексным датчиком 7,5–12 МГц ультразвуковой системы АЛОКА SSD-900 путем измерения диаметра плечевой артерии до и после (через 30, 60, 90, 120 с) 5-минутной окклюзии манжетой сфигмоманометра с давлением, на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое. Эндотелий-зависимая вазодилатация рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному.

Определение вазоконстрикторного пептида ЭТ-1 в плазме крови проводили иммунофер-

ментным методом при помощи набора реактивов «Endothelin-1 ELISA system» (Великобритания), циклического нуклеотида — цГМФ — методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген» (Россия). Для определения концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF α) использовали наборы реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Полученные данные обработаны с помощью методов вариационной статистики с помощью программного пакета Statistica.

В контрольной группе средний показатель эндотелий-зависимой вазодилатации до операции составлял $19,4 \pm 0,8\%$, после операции — $23,4 \pm 0,9\%$ (в подгруппе 2-а — $26,5 \pm 0,8\%$ и в подгруппе 2-б — $20,3 \pm 1,0\%$), что соответствует литературным данным о возможном увеличении эндотелий-зависимой вазодилатации в пределах от 8 до 20% у больных после оперативных вмешательств [7]. В 1-й группе средний уровень эндотелий-зависимой вазодилатации до операции был достоверно снижен по сравнению с контролем и составил $13,5 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с профессиональными заболеваниями органов дыхания свидетельствует о вентиляционных нарушениях с гипоксией и артериальной гипоксемией, приводящих к дисфункции эндотелия и легочной гипертензии. У работников угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания, которым была произведена ЛТХЭ (подгруппа 1-а), эндотелий-зависимая вазодилатация была слегка снижена ($11,4 \pm 1,5\%$) по сравнению с показателями до операции ($p > 0,05$). У шахтеров подгруппы 1-б, которым ЖКБ была пролечена ЛСХЭ, эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно снижена по сравнению с исходной и характеризовалась парадоксальным вазоспазмом. В подгруппе 1-б в пробе с реактивной гиперемией после декомпрессии отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии до отрицательных величин — $5,4 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$).

Результаты исследования показывают, что возникновение парадоксального вазоспазма у работников угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания в послеоперационном периоде, по-видимому, связано с изменением эндотелия сосудов. Дисфункция эндотелия предшествует прогрессирующему развитию респираторной дисфункции и в ответ на внутрибрюшную гипертензию после ЛСХЭ неизбежно приведет к усугублению дыхательных расстройств в послеоперационном периоде на фоне профессиональных заболеваний органов дыхания. На основании полученных результатов можно рекомендовать пробу с реактивной гиперемией проводить для выбора метода ХЭ и прогнозирования вероятности развития дыхательных расстройств у больных с профессиональными заболеваниями органов дыхания.

Таблица 1

Концентрация цитокинов в периферической крови у обследованных пациентов (пг/мл)

Цитокины	1-я группа до операции, $n = 49$	1-я группа после операции		2-я группа до операции, $n = 30$	2-я группа после операции	
		подгруппа 1-а, $n = 26$	подгруппа 1-б, $n = 23$		подгруппа 2-а, $n = 15$	подгруппа 2-б, $n = 15$
ИЛ-1 α	164,2 \pm 12,1	214,2 \pm 18,0*	372,3 \pm 12,8**	156,9 \pm 12,1	166,9 \pm 17,3	149,1 \pm 16,2
ИЛ-1 β	72,1 \pm 9,2	78,1 \pm 11,5	121,7 \pm 5,3*	102,2 \pm 5,3	102,4 \pm 4,8	99,5 \pm 12,6
ИЛ-6	135,1 \pm 1,7	145,1 \pm 3,50	67,1 \pm 10,3**	123,5 \pm 9,2	128,5 \pm 6,9	126,4 \pm 8,9
ИЛ-8	107,9 \pm 10,3	119,9 \pm 11,1	56,5 \pm 7,1**	92,7 \pm 6,2	99,7 \pm 5,5	98,8 \pm 6,6
ФНО- α	182,6 \pm 6,1*	192,6 \pm 4,4	327,8 \pm 41,7***	128,8 \pm 10,3	125,4 \pm 7,9	116,34 \pm 2,1

Примечание. Достоверность различий между показателями до и после операции: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. То же в табл. 2.

Таблица 2

Показатели факторов функции эндотелия в плазме крови у обследованных пациентов

Цитокины	1-я группа до операции, $n = 49$	1-я группа после операции		2-я группа до операции, $n = 30$	2-я группа после операции	
		подгруппа 1-а, $n = 26$	подгруппа 1-б, $n = 23$		подгруппа 2-а, $n = 15$	подгруппа 2-б, $n = 15$
ЭТ-1 (нг/л)	7,5 \pm 1,23	6,7 \pm 1,1	3,8 \pm 0,16***	8,2 \pm 0,28	8,2 \pm 0,28	9,9 \pm 0,70
цГМФ (нмоль/л)	6,1 \pm 0,1	6,7 \pm 0,2	8,4 \pm 0,5**	5,9 \pm 0,17	5,6 \pm 0,1	5,2 \pm 0,01

Цитокины являются информационными молекулами, которые адаптируют защитные механизмы для поддержания гомеостаза организма и позволяют своевременно сигнализировать о развитии осложнений. В условиях гипоксии эндотелием легких может усиливаться выработка веществ, обладающих вазоспастическим действием, и снижаться синтез вазодилаторов. Происходит стимуляция продукции ЭТ-1 и его рецепторов. Патогенез заболеваний органов дыхания рассматривается в неразрывной связи с системой провоспалительных цитокинов, в частности с интерлейкинами (ИЛ) и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) [7].

Для подтверждения данных, полученных при определении эндотелий-зависимой вазодилатации, нами исследовано состояние цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1 и цГМФ) в периферической крови у обследованных пациентов.

Анализ полученных данных показал (табл. 1), что при наличии профессиональных заболеваний органов дыхания отмечается достоверное повышение ИЛ-1 α в подгруппах 1-а и 1-б больных после операции, однако после ЛСХЭ наблюдается максимальная его концентрация в крови — 372,3 \pm 12,8 ($p < 0,01$), значительно превосходящая показатели в подгруппе 1-а. После ЛСХЭ показатели ИЛ-1 β также достоверно повышаются у пациентов подгруппы 1-б — 121,7 \pm 5,3 ($p < 0,05$), ИЛ-6 и ИЛ-8 значительно понижаются — 67,1 \pm 10,3 и 56,5 \pm 7,1 ($p < 0,01$) соответственно.

Показатель ФНО- α достоверно повышен до операции (1-я группа) у работников угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания ($p < 0,05$) по сравнению со 2-й группой пациентов и резко возрастает после ЛСХЭ у больных 1-б подгруппы — 327,8 \pm 41,7 ($p < 0,001$).

Показатели факторов функции эндотелия у обследованных больных (табл. 2) характеризовались достоверным уменьшением содержания ЭТ-1 и повышением цГМФ ($p < 0,05$) у работников угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания после ЛСХЭ. У больных без профессиональных заболеваний органов дыхания показатели эндотелиальной дисфункции существенно не отличались от дооперационных.

Проведенное нами исследование показало, что у работников угольной промышленности с профессиональными заболеваниями органов дыхания наблюдается развитие дисфункции эндотелия, которая проявляется преимущественной активацией вазоконстрикторов, а также повышением синтеза провоспалительных цитокинов. Выявленные изменения функции эндотелия позволяют прогнозировать развитие дыхательных расстройств у пациентов с профессиональными заболеваниями органов дыхания в послеоперационном периоде и оптимизировать выбор оперативной тактики. При наличии многих методик ХЭ наиболее оправданной у больных с профессиональными заболеваниями органов дыхания является лапаротомия. На основании полученных результатов

можно рекомендовать пробу с реактивной гиперемией проводить перед оперативным лечением для выбора метода ХЭ и прогнозирования

вероятности развития дыхательных расстройств у больных с профессиональными заболеваниями органов дыхания.

Литература

1. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно активные вещества легкого.— К.: Наукова думка, 2002.— 168 с.
2. Lazarov S. Pulmonary surfactant system // Vutr. Boles.— 2001.— Vol. 33, № 1.— P. 5–32.
3. Самура Б. Б., Поливода С. Н. Уровень эндотелина-1 и состояние гемодинамики при вторичной легочной гипертензии у больных с хроническим обструктивным бронхитом // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: збірник статей.— 2000.— № 4.— С. 243–251.
4. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией / Т. В. Мартинюк, В. П. Масенко, И. Е. Чазова, Ю. Н. Беленков // Кардіологія.— 1997.— № 10.— С. 25–29.
5. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A metaanalysis / J. A. Shea, M. J. Healey, J. A. Berlin et al. // Ann. Surg.— 2006.— Vol. 224, № 5.— P. 609–620.
6. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите — операция выбора или повышенный операционный риск? / А. Р. Гуревич, А. Л. Юрченко, Ю. В. Маркевич, Д. В. Ершов // Эндоскопич. хирургия.— 1999.— № 2.— С. 18–19.
7. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery / A. Uehata, M. D. Gerhard, I. T. Mezerdith et al. // Circulation.— 2003.— Vol. 88.— P. 611–618.

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ВИБОРІ МЕТОДУ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ПРАЦІВНИКІВ ВУГІЛЬНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

В. В. МЕЛЬНИКОВ

Проведено дослідження щодо оцінки стану функції ендотелію у працівників вугільної промисловості з патологією органів дихання й жовчечкам'яною хворобою із метою вибору оптимального методу холецистектомії. Виявлено, що зміни функції ендотелію дозволяють прогнозувати розвиток дихальних розладів у пацієнтів у післяопераційному періоді.

Ключові слова: ендотелій, дихальні розлади, холецистектомія.

PROGNOSTIC ROLE OF ENDOTHELIUM FUNCTION AT CHOICE OF CHOLECYSTECTOMY TECHNIQUE IN WORKERS OF COAL INDUSTRY WITH RESPIRATORY DISEASES

V. V. MELNIKOV

The state of endothelial function was assessed in the workers of coal industry with respiratory diseases and cholelithiasis with the purpose to choose the optimum method of cholecystectomy. It was revealed that the changes of endothelial function allowed predicting development of respiratory disorders in patients after the surgery.

Key words: endothelium, respiratory disorders, cholecystectomy.

Поступила 17.07.2012