

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616-0.38.22+616.136.8.2-057.63:617-053.9

© Л. Я. КОВАЛЬЧУК, С. Я. КОСТИВ, І. К. ВЕНГЕР

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

**Тромбопрофілактика при операційному втручанні у пацієнтів із високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень**

L. YA. KOVALCHUK, S. YA. KOSTIV, I. K. VENHER

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

**THROMBOPROPHYLAXIS AT SURGERY IN PATIENTS WITH THE HIGH RISK OF DEVELOPING TROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS**

У роботі розглянуто особливості проведення тромбопрофілактики у пацієнтів із високим ризиком виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень, що підлягають проведенню операційних втручань. При застосуванні тромбопрофілактики у даній групі пацієнтів слід враховувати ступінь ендотеліальної дисфункції та рівень активації згортальної системи, що вимагає доповнювати стандартну тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами введенням нефракціонованого гепарину.

The features of thromboprophylaxis in patients at high risk for venous thromboembolic complications to be conducting surgeries were discussed in work. At application of thromboprophylaxis in this group of patients should consider the degree of endothelial dysfunction and coagulation activation level system that requires complementary standard thromboprophylaxis LMWH administration of the unfractionated heparin.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Значна частина випадків тромбозу глибоких вен безпосередньо пов'язана із хірургічними втручаннями на органах черевної порожнини, травмами та ортопедичними операційними втручаннями [1, 2]. Частота післяопераційних тромбозів у системі нижньої порожнистої вени, незважаючи на застосування тромбопрофілактики, залишається на рівні 15,6–25,8 % при введенні низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та 10,5–18,3 % при введенні нефракціонованого гепарину (НФГ) [2]. Значних змін у частоті розвитку післяопераційних тромбозів не спостерігають при застосуванні різних антикоагулянтних препаратів, схем їх введення [4, 5].

Сучасний підхід до проведення тромбопрофілактики у хірургічних пацієнтів, в основі якого лежить розподіл хворих на групи ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень, не враховує всі фактори, а саме ендотеліальну дисфункцію та гемокоагуляцію, що лежать в основі розвитку післяопераційного венозного тромбозу [6].

**Мета роботи:** розробити систему профілактики розвитку венозного тромбозу в пацієнтів хірургічного профілю з високим ступенем ризику виник-

нення венозних тромбоемболічних ускладнень, ґрунтуючись на визначенні періопераційного ступеня порушення ендотеліальної дисфункції та стану згортальної системи.

**Матеріали і методи.** У роботу включено 624 пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічних відділеннях КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня" з 2009 до 2013 р. та підлягали операційному лікуванню. Усі пацієнти належали до групи хворих із високим ризиком виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень, яким проводили тромбопрофілактику згідно з галузевими стандартами. Хворі за ступенем хірургічного стресу, що визначали за рівнем кортизолу і ступенем глікемії у крові, були поділені на 4 групи. I групу склали 183 пацієнти, оперовані з приводу артропластики кульшового суглоба та пухлинних захворювань товстого кишечника, II групу – 131 пацієнт, оперований з приводу планових хірургічних захворювань гастродуоденальної та гепатобіліарної зони, III групу – 158 пацієнтів, оперованих з приводу аденоми простати, післяопераційних вентральних гриж та патології нирок, до IV групи увійшли 152 пацієнти,

оперовані з приводу ургентної абдомінальної патології.

У післяопераційному періоді в 134 (21,2 %) пацієнтів діагностовано тромбоз у системі нижньої порожнистої вени. Із них 53 хворих вимагали проведення операційного втручання з метою попередження ТЕЛА.

Рівень ендотеліальної дисфункції оцінювали за визначенням вмісту фактора Віллебранда (ВФ), ендотеліну 1 (ЕТ-1) та D-димеру; коагуляційну систему оцінювали за рівнем фібриногену (ФГ), фібринстабілізуючого фактора (ФСФ), тромбопластичної активності (ТА) та часу рекальцифікації плазми (ЧРП). Визначення даних показників проводили перед операцією, на травматичному відрізьку операційного втручання, через 3, 6 та 24 год після операційного втручання.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Анестезіологічне забезпечення, операційна травма активують системну запальну відповідь. На останнє вказує зростання вмісту в плазмі крові С-реактивного білка, прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  [7]. Останні, поряд з такими іншими факторами, як оксид азоту, проявляють виражену пошкоджувальну дію на ендотеліальний шар судинної стінки, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції.

Передопераційний рівень ЕТ-1, що характеризує ступінь ендотеліальної дисфункції, у пацієнтів I, II та III груп перебував на однаковому рівні, але був вищим за показники здорових осіб на 10,8–18,5 % ( $p < 0,5$ ). Більш виражені зміни виявлено у хворих IV групи, так, до операції рівень ЕТ-1 перевищував норму на 20,0 % ( $p < 0,5$ ). Вміст D-димеру в передопераційному періоді у пацієнтів I та II груп був незначно підвищений. Більш виражені зміни виявлені у пацієнтів із ургентною хірургічною патологією (IV група), вміст D-димеру перевищував показник норми на 8,0 % ( $p < 0,5$ ). Щодо рівня вмісту фактора Віллебранда, то останній у пацієнтів I та II груп у передопераційному періоді мало відрізнявся від рівня здорових осіб. Водночас у хворих IV групи його вихідний рівень був вищим за норму на 6,7 % ( $p < 0,5$ ).

Значне наростання показників, що характеризують ступінь ендотеліальної дисфункції, відмічено на інтраопераційному етапі. Так, рівень ЕТ-1, D-димеру та фактора Віллебранда у вказаному проміжку перевищував доопераційні показники у пацієнтів I гр., відповідно, на 20,0 % ( $p < 0,001$ ), 6,9 та 7,5 % ( $p < 0,05$ ), для хворих II гр., відповідно, на

16,9 % ( $p < 0,001$ ), 4,8 та 4,9 % ( $p < 0,05$ ), для хворих III гр., відповідно, на 18,4 % ( $p < 0,001$ ), 5,6 та 6,5 % ( $p < 0,05$ ), для пацієнтів IV гр., відповідно, на 27,7 % ( $p < 0,001$ ), 7,9 та 10,6 % ( $p < 0,05$ ).

Найвищий пік приросту вмісту ЕТ-1, D-димеру та фактора Віллебранда у хворих всіх груп встановлено на 3-тю год післяопераційного періоду. Саме у вказаний період спостерігається максимальний вміст у плазмі крові С-реактивного білка, прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ , які ініціюють ендотеліальну дисфункцію. У пацієнтів I і IV груп вміст ЕТ-1, D-димеру та фактора Віллебранда в плазмі крові перевищував доопераційний рівень, відповідно, на 40,0, 25,1, 24,9 % ( $p < 0,001$ ) і 30,7, 22,0, 19,6 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Дисфункція ендотелію сприяє розвитку дисбалансу між продукцією вазодилатуючих, антитромбогенних факторів, з однієї сторони, і вазоконстрикторних, протромботичних продуцентів ендотелію – з іншої сторони. У зв'язку із вказаним, наростання ендотеліальної дисфункції сприяє розвитку гіперкоагуляційного синдрому, що характеризується підвищенням рівня фібриногену, фібринстабілізуючого фактора, тромбопластичної активності, часу рекальцифікації плазми. Одночасно спостерігається депресія активності фібринолітичної системи, що триває в інтраопераційному та ранньому післяопераційному періоді (до 5–8 год).

Найвищий рівень досліджуваних показників згортальної системи у доопераційному періоді виявлено у пацієнтів із ургентною хірургічною патологією (IV група) та у хворих, яким проводили артропластику кульшового суглоба (I група). Так, рівень ФГ, ФСФ, ТПА та ЧРП у пацієнтів вказаних клінічних груп був вищим за показники у здорових осіб, відповідно, на 63,3, 18,7, 12,8 % ( $p < 0,001$ ), 25,0 % та 40,0, 6,3, 3,7, 8,3 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Максимальну активацію згортальної системи у пацієнтів усіх груп визначали на 2–3 год після операційного періоду із збереженням високих значень до кінця 1-ї доби останнього. Найвищий рівень вказаних показників був зареєстрований у хворих IV групи. Так, концентрація ФГ, ФСФ, ТПА та ЧРП у пацієнтів вказаної групи хворих на 3 год після операційного періоду, відповідно, становила: 196,7, 72,8, 41,2, 33,3 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Враховуючи отримані результати, а саме високий рівень ендотеліальної дисфункції та підвищену активність згортальної системи за рахунок наростання вмісту фібриногену, фібринстабілізуючого фактора, фібринмономерів у періопераційному та ранньому післяопераційному періоді, є необхідним

Таблиця 1. Характеристика ендотеліальної дисфункції

Група		Показник		
		ЕТ-1, пкг/мл	D-димер, нг/мл	фактор Віллебранда, %
Норма		6,5±0,5	<248	50–150
I група	До операції	7,9±0,1 (p<0,05)	254,9±4,7 (p<0,5)	145,4±5,7 (p>0,1)
	Інтраопераційний етап	8,7±0,3 (p<0,05)	287,2±3,5 (p<0,05)	191,2±6,1 (p<0,05)
	3 год після операції	8,6±0,2 (p<0,001)	314,9±5,3 (p<0,05)	219,4±4,7 (p<0,05)
	6 год після операції	8,4±0,1 (p<0,05)	298,1±4,4 (p<0,05)	185,1±4,9 (p<0,05)
	24 год після операції	8,0±0,2 (p<0,05)	289,4±3,9 (p<0,1)	189,7±4,5 (p<0,05)
II група	До операції	7,4±0,1 (p<0,5)	253,1±2,8 (p>0,5)	153,9±3,1 (p>0,05)
	Інтраопераційний етап	7,9±0,2 (p<0,05)	259,9±2,4 (p<0,5)	177,4±3,5 (p<0,05)
	3 год після операції	8,4±0,3 (p<0,05)	299,5±2,7 (p<0,05)	187,8±3,7 (p<0,05)
	6 год після операції	8,2±0,1 (p<0,05)	281,4±4,4 (p<0,05)	183,4±2,9 (p<0,05)
	24 год після операції	7,7±0,2 (p<0,05)	278,5±3,9 (p<0,05)	170,1±2,5 (p<0,05)
III група	До операції	7,5±0,2 (p<0,05)	259,7±3,1 (p<0,5)	155,8±2,3 (p>0,05)
	Інтраопераційний етап	7,8±0,1 (p<0,05)	263,9±2,7 (p<0,01)	159,7±2,5 (p<0,05)
	3 год після операції	8,3±0,2 (p<0,05)	289,1±2,6 (p<0,05)	170,1±2,7 (p<0,05)
	6 год після операції	8,1±0,1 (p<0,05)	284,8±3,0 (p<0,05)	167,0±2,9 (p<0,05)
	24 год після операції	7,8±0,1 (p<0,05)	280,8±2,9 (p<0,05)	163,2±2,7 (p<0,05)
IV група	До операції	7,9±0,2 (p<0,05)	261,1±3,8 (p<0,5)	159,5±4,3 (p<0,1)
	Інтраопераційний етап	8,8±0,3 (p<0,05)	289,8±3,5 (p<0,05)	165,9±4,1 (p<0,5)
	3 год після операції	9,1±0,2 (p<0,05)	312,7±4,3 (p<0,05)	197,4±3,7 (p<0,05)
	6 год після операції	9,4±0,1 (p<0,05)	304,3±3,8 (p<0,05)	192,5±3,9 (p<0,05)
	24 год після операції	8,5±0,2 (p<0,05)	297,1±3,9 (p<0,05)	188,8±4,1 (p<0,05)

призначення нефракціонованого гепарину. Застосування нефракціонованого гепарину доцільне через його безпосередній вплив на перетворення протромбіну в тромбін. Не порушуючи схему тромбопрофілактики НМГ, дія яких спрямована на Ха-фактор, нефракціонований гепарин слід вводити безпосередньо після операційного втручання інгаляційним шляхом або внутрішньовенно за допомогою інфузомату в першу годину післяопераційного періоду в дозі 5000 ОД у хворих із вираженою дисфункцією

ендотелію та 2500 ОД у хворих з помірним ступенем дисфункції ендотелію; із продовженням введення препарату в післяопераційному періоді до 4–5-ї доби в дозі 2500 2 рази на добу.

Застосовуючи запропоновану схему тромбопрофілактики у 132 пацієнтів, у післяопераційному періоді діагностовано розвиток тромботичного процесу у венозній системі нижньої кінцівки у 5 пацієнтів (3,8 %). Це були пацієнти, яким проведено ендопротезування кульшового суглоба. Слід відмітити,

Таблиця 2. Згортальна система

Група		Показник			
		фібриноген, г/л	фібринстабілізуючий фактор, с	тромбопластична активність, %	час рекальцифікації плазми, с
Норма		3,0±1,0	41,2±3,8	50,7±1,3	113,8±6,1
I група	До операції	4,2±0,1 (p<0,05)	43,8±1,6 (p>0,1)	52,6±1,1 (p>0,1)	123,2±3,4 (p>0,1)
	Інтраопераційний етап	6,4±0,2 (p<0,05)	56,9±1,7 (p<0,05)	61,3±1,4 (p<0,05)	139,4±3,7 (p<0,5)
	3 год після операції	8,1±0,1 (p<0,001)	62,7±2,1 (p<0,05)	64,8±1,5 (p<0,05)	144,2±2,1 (p<0,05)
	6 год після операції	7,9±0,1 (p<0,001)	69,4±1,8 (p<0,001)	64,5±1,2 (p<0,05)	146,8±2,6 (p<0,05)
	24 год після операції	7,4±0,2 (p<0,05)	57,8±2,0 (p<0,05)	58,6±1,0 (p<0,05)	138,7±2,9 (p<0,05)
II група	До операції	3,7±0,1 (p<0,01)	43,9±2,6 (p>0,5)	51,9±1,3 (p>0,1)	122,1±3,9 (p>0,05)
	Інтраопераційний етап	5,6±0,3 (p<0,05)	54,7±1,4 (p<0,05)	57,9±1,0 (p<0,05)	131,7±2,2 (p<0,05)
	3 год після операції	6,1±0,1 (p<0,05)	57,9±1,8 (p<0,05)	60,9±1,4 (p<0,05)	137,2±2,9 (p<0,05)
	6 год після операції	5,9±0,2 (p<0,05)	54,2±1,3 (p<0,05)	58,1±1,0 (p<0,05)	134,5±3,8 (p<0,05)
	24 год після операції	5,8±0,3 (p<0,05)	52,9±1,4 (p<0,05)	56,0±1,3 (p<0,05)	132,1±2,9 (p<0,05)
III група	До операції	4,1±0,1 (p<0,5)	42,6±2,2 (p>0,1)	51,2±1,1 (p>0,1)	123,7±3,8 (p>0,5)
	Інтраопераційний етап	5,8±0,2 (p<0,05)	55,4±1,9 (p<0,05)	57,3±0,9 (p<0,05)	129,4±2,7 (p<0,05)
	3 год після операції	6,3±0,1 (p<0,05)	58,1±1,7 (p<0,05)	61,8±1,3 (p<0,05)	135,8±3,5 (p<0,05)
	6 год після операції	6,0±0,2 (p<0,05)	59,1±1,9 (p<0,05)	58,7±0,9 (p<0,05)	132,3±2,9 (p<0,05)
	24 год після операції	5,8±0,1 (p<0,05)	55,9±1,8 (p<0,05)	55,4±1,3 (p<0,5)	129,4±3,7 (p<0,05)
IV група	До операції	4,9±0,2 (p<0,05)	48,9±2,3 (p>0,05)	57,2±1,3 (p<0,05)	135,8±4,9 (p>0,5)
	Інтраопераційний етап	7,1±0,1 (p<0,05)	62,3±1,8 (p<0,001)	71,6±0,9 (p<0,001)	142,3±3,4 (p<0,05)
	3 год після операції	8,9±0,2 (p<0,001)	71,2±2,3 (p<0,001)	75,3±1,4 (p<0,001)	151,7±3,1 (p<0,001)
	6 год після операції	8,5±0,1 (p<0,001)	69,2±2,1 (p<0,001)	72,5±1,1 (p<0,001)	148,1±4,0 (p<0,001)
	24 год після операції	8,1±0,3 (p<0,001)	57,3±1,5 (p<0,05)	68,3±1,0 (p<0,05)	145,7±3,9 (p<0,05)

що локалізація тромботичного процесу була на рівні гомілкового сегмента, що, на нашу думку, пов'язано із позиційним положенням кінцівки та технологічними особливостями операції ендопротезування кульшового суглоба.

**Висновки.** Ендотеліальна дисфункція та гіперкоагуляція, що розвивається в пері- та ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів хірургічного

профілю із високим ризиком виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень і супроводжується активацією згортальної системи та депресією фібринолітичної системи крові, найбільш виражена у пацієнтів I і IV клінічних груп. Виявлені зміни потребують включення у схему тромбопрофілактики застосування нефракціонованого гепарину в ранньому післяопераційному періоді, доза якого корелюється із ступенем ендотеліальної дисфункції.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гавриленко А. В. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в хирургической практике: современное состояние и перспективы развития / А. В. Гавриленко, Д. А. Воронцов, Е. Ю. Аликин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 11. – С. 62–70.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусев, А. И. Кириенко // Флебология. – 2010. – № 1. – С. 1–37.
3. Low-molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement / D. Bergqvist, G. Benoni, O. Vjorgell [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 696–700.
4. Предикторы венозного тромбоза при медикаментозной тромбопрофилактике в ортопедии / А. П. Момот, Е. В. Григорьева, М. Ю. Панов [и др.] // Медицина и образование в Сибири: сетевой журнал. – 2012. – № 2. – Режим доступа к журн. : <http://www.kakprosto.ru/kak-76090-kak-oformit-ssylkuna-internet-istochnik>
5. Comerota A. J. Treatment of Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: a Strategy of Thrombus Removal / A. J. Comerota, D. Paolini // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 351–360.
6. Luscher T. F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T. F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 11. – Suppl. 8. – P. 190.
7. Системна запальна відповідь у розвитку ендотеліальної дисфункції та післяопераційних тромбозів у системі нижньої порожнистої вени / Л. Я. Ковальчук, С. Я. Костів, І. К. Венгер, А. Д. Беденюк // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 5–8.

Отримано 10.07.13