

На правах рукописи

Вагин Иван Владимирович

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА ОСНОВЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Карипиди Геннадий Константинович.

Официальные оппоненты:

Белик Борис Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий кафедрой;

Маскин Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится 08 февраля 2022 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.2.014.01 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. 8 (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 202__ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.2.014.01
доктор медицинских наук,
профессор



Гуменюк Сергей Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Раннее выявление и профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также прогноз связанных с ним тромбоэмболических осложнений (ТЭО) остаются актуальными проблемами на пути совершенствования хирургической помощи (Сажин В.П. и соавт., 2018) так как среди причин послеоперационной летальности тромбоз легочной артерии составляет 10–21% и занимает 2–3 место после перитонита и сердечно-сосудистой недостаточности (Benjamin E.J. et al., 2018).

Более 25% случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) возникают после обширных хирургических вмешательств (Schünemann H.J. et al., 2018; Raskob E.G., 2016). Основную роль в возникновении послеоперационных ТЭО играют характер, травматичность и длительность оперативных вмешательств. Операционная травма, анемия, повреждение эндотелия и другие факторы способствуют активации системы гуморального и тканевого гемостаза и снижению фибринолитической активности крови. Кроме того, гиподинамия и расслабление мышц нижних конечностей во время проведения общего обезболивания и в раннем послеоперационном периоде приводят к снижению скорости кровотока в венах нижних конечностей (Arabi Y.M., 2020), поэтому опасность тромбоэмболических осложнений во многом зависит и от продолжительности самого оперативного вмешательства (White D.A et al., 2018).

Таким образом, серьезная угроза тромбообразования возникает уже в периоперационном периоде и продолжает существовать длительное время. Многофакторность этого процесса и многообразие предикторов определяют необходимость проведения раннего прогнозирования и диагностики гемокоагуляционных нарушений, а также требуют проведения дальнейших исследований для выявления новых факторов риска и методов мониторинга состояния свертывающей системы крови в до- и послеоперационном периоде.

В настоящее время разработан и используется новый тест «Тромбодинамика» для мониторинга гемокоагуляционных нарушений в раннем послеоперационном периоде, в том числе и для определения рисков кровоточивости вследствие проводимой профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Авторы описывают его, как метод ранней диагностики нарушений системы гемостаза, который определяет пространственные процессы, происходящие при формировании сгустка (Баландина А.Н., с соавт., 2018; Силина Е.В., с соавт., 2018). Тест позволяет своевременно диагностировать нарушения в системе гемостаза, в точности

контролировать антикоагулянтную терапию, что является чрезвычайно важной задачей при лечении больных после хирургических вмешательств.

Степень разработанности темы. Анализируя последние отечественные и международные клинические рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у хирургических больных следует отметить, что, несмотря на большое число публикаций, посвященных решению данной проблемы, множество изученных факторов риска с разным прогностическим значением, которые способствуют развитию или являются предикторами ВТЭО, вопросы прогнозирования и выбора метода профилактики остаются открытыми и далеки от своего окончательного решения. Среди причин послеоперационной летальности ВТЭО и тромбоз легочной артерии составляет 10–21 % и занимает 2–3-е место после перитонита и сердечно-сосудистой недостаточности. Несмотря на значительный прогресс в разработке методов прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде, проблема создания персонафицированного и в то же время основанного на комплексном подходе, методов надежного прогнозирования остается актуальной и на сегодняшний день (Силина Е.В., с соавт., 2018; Кручинина М.В., с соавт., 2018;). Отсутствие единых прогностических шкал создает значительные трудности для врача в вопросах стратификации рисков и выборе рациональной и персонафицированной тактики при проведении профилактики ВТЭО (Пестрикова Т.Ю., с соавт., 2018., ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2014; Jimenez D., et al., 2016). В связи с этим ведутся попытки реализации новых подходов с расширением списка возможных рисков и маркеров ВТЭО у различных групп пациентов. Разработанные шкалы прогноза ВТЭО на основе стратификации факторов риска, хорошо зарекомендовавшие себя в плановой хирургии, не всегда являются достаточно точными в ургентных ситуациях, когда число этих факторов значительно увеличивается, а некоторые не могут быть определены в сжатые сроки предоперационного периода у экстренного больного. традиционные методы диагностики обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Это не позволяют использовать тот или иной тест для глобальной оценки и мониторинга системы гемостаза в периоперационном периоде. Поэтому, в последние годы во всем мире идет активное создание новых интегральных методов оценки системы гемостаза (Кривошеков Е.П., Мигунов И.А., 2015; Жданов Р.И., с соавт., 2016; Soshitova N.P., et al., 2011). Основная линия этого поиска – стремление создать корректную

экспериментальную модель гемостаза и тромбоза, приблизить свертывание *in vivo* к ситуации *in vitro*, или «глобальный тест гемостаза».

Таким образом, нерешенные вопросы механизмов тромбообразования у хирургических больных, сохраняющаяся высокая частота ВТЭО, недостаточно разработанные методы прогноза и профилактики, а также необходимость глобального и в то же время персонифицированного подхода к оценке состояния гемостаза по нашему мнению, основой повышения эффективности профилактики ВТЭО определили необходимость выполнения данного исследования.

Цель исследования - уменьшение количества венозных тромбоэмболических осложнений у больных после расширенных операций на органах брюшной полости путем применения эффективной системы прогноза и профилактики, основанной на использовании теста «Тромбодинамики».

Задачи исследования:

1. Выявить характерные изменения в системе гемостаза у больных, перенесших расширенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, способствующие развитию послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений и влияющие на выбор лечебной тактики.

2. Разработать шкалу оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде для пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перитонитом.

3. Определить порядок применения теста «Тромбодинамика» для диагностики нарушений гемостаза у больных после расширенных операций на органах брюшной полости.

4. Определить диагностическую и прогностическую значимость показателей теста «Тромбодинамика» в периоперационном периоде у больных после расширенных операций на органах брюшной полости для контроля эффективности проводимой профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

5. На основе комплексного подхода к мониторингу системы гемостаза в периоперационном периоде с использованием предложенной оценочной шкалы и теста тромбодинамики снизить частоту венозных тромбоэмболических осложнений у больных после расширенных оперативных вмешательств по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

Научная новизна исследования. Впервые:

1. Научно обоснована необходимость внедрения теста «Тромбодинамика» для диагностики и мониторинга нарушений в системе гемостаза у больных после расширенных абдоминальных хирургических вмешательств.

2. С помощью математических методов анализа разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная шкала прогноза вероятности наступления венозных тромбоэмболических осложнений у больных после расширенных абдоминальных хирургических вмешательств.

3. Проведена оценка эффективности теста «Тромбодинамика» и надежности прогноза возможных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ургентной абдоминальной патологией.

4. Проведена динамическая оценка показателей плазменного гемостаза при проведении антикоагулянтной терапии с использованием теста «Тромбодинамика».

5. Выявлена преимущественная роль некоторых показателей плазменного гемостаза при оценке эффективности различных видов антикоагулянтов.

Теоретическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о состоянии системы гемостаза у больных с острой хирургической патологией как в до- так и в послеоперационном периоде. Полученные данные свидетельствуют о возможности эффективно оценивать риски возникновения ТЭО, а также своевременно проводить коррекцию системы гемостаза.

Практическая значимость исследования. Комплексный подход к диагностике венозных послеоперационных тромбоэмболических осложнений с применением разработанной шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений и теста «Тромбодинамики» позволит снизить частоту послеоперационных осложнений, сократит сроки пребывания в стационаре и временную нетрудоспособность, позволит снизить прямые и косвенные затраты на лечение. Все вышеизложенное приведет к улучшению результатов лечения больных, перенесших расширенные операции на органах брюшной полости.

Методология и методы исследования. Исследование является одноцентровым, контролируемым, рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Пациенты разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Схема лечения в основной группе: хирургическое + скорректированная схема антикоагулянтной терапии с учетом теста тромбодинамики. В контрольной группе лечение состоит в

хирургическом пособии со стандартной схемой введения антикоагулянтов. Регистрация побочных эффектов осуществлялась на всех этапах исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Подавляющему числу больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными вторичным перитонитом, характерны нарушения системы гемостаза и активация системы свертывания на фоне замедления кровотока в венах нижних конечностей. Степень выраженности этих нарушений напрямую зависит от тяжести вторичного перитонита, эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции.

2. Включение теста «Тромбодинамика» в комплекс диагностических мероприятий позволит оптимизировать оценку состояния системы гемостаза в послеоперационном периоде у хирургических больных и осуществить коррекцию доз препаратов для профилактической антикоагулянтной терапии.

3. Применение предложенной шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений и теста «Тромбодинамика» способствует уменьшению числа тромбоэмболических осложнений у больных с расширенными хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений ($n = 261$) групп сравнения и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Апробация диссертации проведена на объединенном заседании кафедры факультетской и госпитальной хирургии, кафедр хирургии № 1 и 2 ФПК и ППС, кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты работы внедрены в практику хирургических отделений ГБУЗ МБУЗ КГК БСМП (3 акта внедрения). Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедре факультетской и госпитальной хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, все – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и

издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в исследование. Автором исследования лично определены и сформированы цели и задачи исследования, разработана структура диссертации, последовательно выполнена при непосредственном участии на всех этапах работы: сбор, регистрация и систематизация материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, написание научных статей, освещение докладов с результатами работы на обществе хирургов и научно-практических конференциях, оформление диссертационной работы. Самостоятельно проведены тесты «Тромбодинамики», осуществлен отбор и принято непосредственное участие в оперативном и послеоперационном лечении пациентов, включенных в исследование. Разработана шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений, библиографического списка. Библиография содержит 150 отечественных и 106 зарубежных источников. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных. В основу работы положено изучение результатов лечения 261 больного с острой хирургической абдоминальной патологией. Все пациенты были разделены на 2 группы. У 123 человек, составивших основную группу, профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде проводилась с учетом данных исследования тромбодинамики. В контрольную группу вошло 138 больных, которым проводилась стандартная профилактика послеоперационных тромбоэмболических осложнений в соответствии с протоколами обследования и лечения хирургических больных. Критерии включения в исследование: больные с острой хирургической патологией органов брюшной полости до и после проведения расширенных или симультанных оперативных вмешательств, наличие информированного согласия пациента и готовность к сотрудничеству. Критерии исключения: смерть, наступившая в результате прогрессирования заболевания или хирургических осложнений после операции; травматические повреждения органов брюшной полости, наличие онкологического процесса, кровотечения; алкогольная и наркотическая зависимость; отказ пациента.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту (таблица 1) и полу. Средний возраст больных в обеих группах составил в основной группе $43,3 \pm 11,6$ лет, в контрольной – $45,2 \pm 9,7$ лет. Доли различных возрастных подгрупп в группах сравнения не имели статистически значимого различия (для всех возрастных подгрупп $p > 0,05$).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту в группах наблюдения

Группы наблюдения	Возраст пациентов (в годах)						Всего
	< 20	20–30	30–40	40–50	50–60	> 60	
Основная	3 (2,4%)	11 (8,9%)	17 (13,8%)	49 (39,8%)	22 (17,9%)	21 (17,1%)	123 (100%)
Контрольная	3 (2,2%)	8 (5,8%)	12 (8,7%)	51 (36,9%)	25 (18,1%)	39 (28,7%)	138 (100%)
Уровень достоверности по критерию Хи-квадрат	0,887	0,329	0,189	0,633	0,962	0,033	

Количество и структура оперативных вмешательств представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура и количество оперативных вмешательств в группах наблюдения

Вид операции	Группы наблюдения		Уровень достоверности по критерию Хи-квадрат
	основная	контрольная	
Резекция тонкой кишки	47 (38,2%)	53 (38,4%)	0,975
Дуоденопластика	23 (18,7%)	28 (20,3%)	0,747
Грыжесечение при больших вентральных грыжах	22 (17,9%)	19 (13,8%)	0,362
Резекция толстой кишки	10 (8,1%)	13 (9,4%)	0,714
Некрэктомии при панкреонекрозе	9 (7,3%)	13 (9,4%)	0,542
Симультанные операции	7 (5,7%)	5 (3,6%)	0,426
Резекция желудка	5 (4,1%)	7 (5,1%)	0,699
Итого	123 (100%)	138 (100%)	

У всех пациентов основной и контрольной группы течение основного хирургического заболевания осложнялось развитием перитонита. Распределение больных по степени тяжести перитонита на основании Мангеймского индекса перитонита (MPI) представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Значение медианы Me (25, 75%) Мангеймского индекса у больных основной и контрольной групп при различной степени тяжести перитонита

Нозологическая единица	Группы наблюдения		Уровень значимости Хи-квадрат для доли	Уровень значимости Уитни-Манни для индекса
	Основная (n = 123), баллы	Контрольная (n = 138), баллы		
Странгуляционная кишечная непроходимость	22 (20; 23) (n = 37)	22 (21; 24) (n = 43)	0,851	0,080
Ущемленная грыжа с некрозом петли кишки	19 (18,75; 21) (n = 8)	19 (17,75;20) (n = 12)	0,507	0,315
Перфорация язвы желудка, ДПК	16 (15; 17) (n = 28)	16 (15;17) (n = 35)	0,625	0,755
Перфорация язвы ДПК + осложнения ЖКБ	16 (15,5; 18) (n = 7)	16 (16;17) (n = 5)	0,426	0,684
Панкреонекроз	20 (19; 20) (n = 9)	19 (17;21) (n = 13)	0,542	0,664
ОКН в грыжевом мешке при гигантских вентральных грыжах	18,5 (18;19) (n = 22)	19 (18;20) (n = 19)	0,362	0,204
Перфорация толстой кишки	24 (23;25) (n = 9)	24 (23;25,5) (n = 7)	0,451*	0,711
Заворот толстой кишки	22 (21,5;22,5) (n = 3)	22,5 (21,75,23) (n = 4)	0,878**	–

* – оценка с поправкой Йейтса, ** – оценка по точному критерию Фишера

У 39 (31,7%) пациентов основной группы и 43 (31,2%) контрольной (p = 0,925) были выявлены признаки полиорганной дисфункции, степень тяжести которой оценивалась по шкале SOFA или MODS.

Методы исследования. Всем пациентам основной и контрольной группы в процессе наблюдения и лечения выполнялось исследование свертывающей системы крови в соответствии с современными стандартами обследования и лечения больных. Исследования проводились на базе клинической лаборатории КГК БСМП с использованием аппаратов ACL 9000™ и ACLTOP 500™. При этом определялись показатели протромбинового времени (ПТВ), расчетное АЧТВ, МНО и уровень фибриногена.

У всех 123 пациентов основной группы в комплексе обследования изучалась тромбодинамика с использованием лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ГемаКор®, ГемаКор Лабс®, velixX®, WildDesign®, ErgoSign®, Германия).

В качестве основных показателей теста использовали:

1. Tlag (Lag Time) – время задержки роста сгустка.
2. Vo – начальная скорость роста сгустка.
3. Vs – стационарная скорость роста сгустка.
4. D и CS – плотность и размеры сгустка.
5. Tsp – время образования спонтанных сгустков.

Всем пациентам основной и контрольной групп при поступлении, на 2-е, 3-и, 7-е сутки послеоперационного периода выполнялось ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей с использованием аппаратов SONOS – 4500 (Adgilent technology) и Aloka SSD 1700 с линейными и конвексными датчиками с частотой от 4 до 10 МГц. При исследовании определялся диаметр вены, скорость венозного кровотока.

Информацию о больных, а также результаты обследования вносили в специально разработанную нами интерактивную карту пациента. Данные, подвергнутые статистической обработке, представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего; или в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Для оценки статистической значимости различий средних показателей в группах наблюдения проводился сравнительный анализ с применением критерия Стьюдента. Дисперсионный анализ осуществляли с помощью критерия Фишера. Коэффициент корреляции определяли по Пирсону. Предварительно проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случаях отсутствия нормального распределения данных в группах наблюдения осуществлялся сравнительный анализ с использованием критерия Манна-Уитни. Центральные значения представляли в виде медианы, первой (25 перцентиль) и третьей квартили (75

процентиль). Сравнение долей в исследуемых группах проводили с помощью четырехпольных или многопольных таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрат (Пирсона) или с учетом поправки Йейтса или точного критерия Фишера. Для формирования прогностических таблиц тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде использовали метод математической обработки в виде последовательного отношения вероятностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распределение больных по признаку прогноза возможности тромбоэмболических осложнений является ключевым вопросом тактики их ведения в послеоперационном периоде и назначения профилактического лечения. Для создания прогностической карты нами была предпринята попытка определения сравнительного весового значения различных клинических признаков у больных после расширенных абдоминальных оперативных вмешательств для прогноза возможных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. С этой целью изучены 97 архивных историй болезни пациентов после urgentных расширенных оперативных вмешательств с доказанными тромбоэмболическими осложнениями в послеоперационном периоде и 88 историй болезни после подобных оперативных вмешательств, у которых тромбоэмболические осложнения не диагностированы. После проведения клинико-статистического анализа и выделения наиболее значимых факторов риска, для получения цифровой оценки удельного веса каждого из факторов, к полученным данным был применен метод последовательного критерия отношения вероятностей. На ранних этапах исследования было выбрано 18 признаков. В дальнейшем, в процессе статистической обработки количество признаков было сокращено до 13, а остальные признаны недостаточно информативными и удалены из списка.

Каждый признак, в зависимости от его значения, имел определенный удельный вес. Для удобства использования прогностической шкалы в практике показатели натуральных логарифмов были переведены в баллы. При показателях прогноза от 10 до 19 баллов риск возникновения венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде оценивался как низкий, от 20 до 39 – средний. От 40 до 59 – высокий и от 60 и более – критический (таблица 4).

Таблица 4 – Весовые значения прогностических критериев ТЭО и их градации (К)

№	Прогностический критерий и его градации	Оценка в баллах	
1	Степень тяжести перитонита по МРІ	I (< 21)	2
		II (21–29)	4
		III (> 29)	6
2	Программированная релапаротомия	+	6
3	Тяжесть по шкале АРАСНЕ II	< 10	1
		10–19	3
		20–29	5
		> 30	12
4	Постельный режим после операции	до 24 ч	4
		> 24 ч	6
5	Давность заболевания более 24 ч	+	2
6	Наличие признаков ПОН	+	6
7	Степень травматичности операции	средняя	1
		высокая	3
8	Сопутствующая пневмония	+	4
9	Сопутствующая кардиальная патология	+	4
10	Наличие ОНМК в анамнезе	< 3 мес.	10
		> 3 мес.	4
11	Ожирение (ИМТ > 25)	+	4
12	Наследственная тромбофилия в анамнезе	+	25
13	Наличие признаков ХВН (СЕАР)	С 1	2
		С 2–4	4
		С 5-6	6

Все данные были проверены статистически на имеющемся материале, который использовали для составления индивидуальной шкалы прогноза. При средних и высоких рисках наступления тромбоэмболических осложнений надежность составила 0,9, а ошибка – 4,9%.

Всем пациентам основной и контрольной группы выполнялось исследование состояния гемокоагуляции при поступлении в стационар перед выполнением оперативного вмешательства и сразу после него. При анализе полученных данных выявлена четкая зависимость между степенью тяжести

перитонита, эндогенной интоксикацией и выраженностью гиперкоагуляционных сдвигов в периферической крови пациентов. Так, в подгруппах больных с относительно легким течением перитонита средние показатели биохимической коагулограммы практически не отличались от референтных как в основной, так и в контрольной группе ($p > 0,05$). В подгруппах с тяжелым перитонитом определялось статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателей времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, повышение фибринолитической активности крови, по сравнению с подгруппами больных с легким течением перитонита.

На основе полученных дооперационных данных с использованием разработанной нами оценочной шкалы, без учета показателей теста тромбодинамики, все пациенты основной и контрольной группы были разделены по качеству прогноза в отношении возможных тромбоземболических осложнений. До операции в основной группе к низкому риску возникновения венозных тромбоземболических осложнений отнесены 49 (39,8%) больных, в контрольной – 37 (26,8%), к среднему риску в основной – 51 (36,9%), в контрольной – 74 (53,6%). Высокая степень риска осложнений отмечена в 8 (6,5%) наблюдениях из основной группы и в 13 (9,5%) из контрольной.

Сразу после выполнения оперативного вмешательства при переводе больных основной группы в ПИТ или ОРИТ проведено повторное биохимическое и инструментальное исследование состояния системы гемостаза для составления прогноза и плана проведения профилактики тромбоземболических осложнений. При этом прогноз был пересмотрен с учетом полученных данных о состоянии системы гемостаза непосредственно после операции. Отмечено общее ухудшение его показателей.

Так, в основной группе на основе послеоперационных данных к низкому риску возникновения венозных тромбоземболических осложнений отнесены 36 (29,3%) пациентов, к риску средней степени тяжести – 59 (48%), к тяжелой степени – 28 (22,7%) (рисунок 1). Увеличение числа больных с прогнозом средней и тяжелой степени вероятности сразу после операции свидетельствует о необходимости оценки состояния системы гемостаза по данным, которые получены уже в послеоперационном периоде. Использование дооперационных показателей может привести к недооценке возможного риска тромбоземболических осложнений и, как следствие, выбору неадекватного метода профилактики.

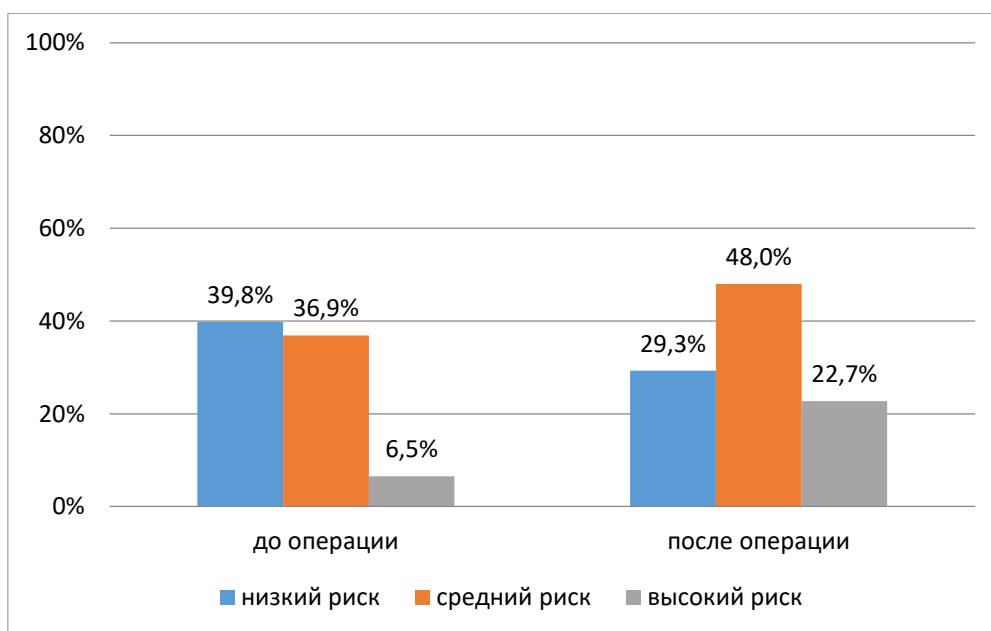


Рисунок 1 – Сравнение качества прогноза тромбоземболических осложнений в основной группе по дооперационным и послеоперационным показателям

Кроме того, больным основной группы сразу после выполнения оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде проводился мониторинг теста тромбодинамики. При этом, выявлены закономерности изменения показателей биохимической коагулограммы и данных электрокоагулографии, в зависимости от степени выраженности перитонита и синдрома эндогенной интоксикации. Сопоставляя данные теста с полученными результатами, можно сделать вывод о том, что нарушения гемостаза при острой хирургической абдоминальной патологии, осложненной перитонитом, характеризуются снижением активности антикоагулянтов, подавлением фибринолитической активности крови и активацией системы свертывания (таблица 5).

Нами проведена стратификация рисков ТЭО на основании теста «Тромбодинамика» (таблица 6). В зависимости от выраженности изменений, риски разделили на легкую, среднюю и тяжелую степени. К критическому риску развития осложнений нами отнесены пациенты, у которых по данным теста определялся спонтанный рост сгустков вне места активации образования тромба.

Таблица 5 – Показатели теста «Тромбодинамика» у больных основной группы, в зависимости от степени тяжести перитонита

Показатели	Подгруппы больных (степень тяжести перитонита)		
	1	2	3
Задержка роста сгустка Tlag (мин)	0,78 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,72 ± 0,01
Начальная скорость роста сгустка Vo (мкм/мин)	56,2 ± 0,13	60,3 ± 1,1	67,8 ± 2,4
Стационарная скорость роста Vs (мкм/мин)	33,7 ± 1,3	37,6 ± 1,5	44,2 ± 3,2
Размеры сгустка на 30 мин (мкм)	1187 ± 12	1340 ± 22	1677 ± 54

Таблица 6 – Стратификация риска ТЭО по результатам теста «Тромбодинамика»

Показатель (единицы измерения)	Нормальное значение	Риск тромбоэмболических осложнений			
		низкий	средний	высокий	критический
Tlag (мин.)	0,8–1,5	0,8–0,7	0,7–0,6	0,6–0,5	< 0,5
Vo (мкм/мин)	36–56	56–57	57–59	60–70	> 70
Vs (мкм/мин)	20–30	31–34	35–40	41–45	> 45
Размеры сгустка на 30-й мин (мкм)	730–1120	≤ 1200	1201–1500	1501–1700	> 1700
Tsp (мин)	нет	нет	нет	нет	определяется

В случае, если оценка риска по результатам теста совпадала с данными предложенной шкалы с учетом послеоперационных исследований системы гемостаза, пациент оставался в этой группе риска. При получении худших показателей прогноза по результатам теста, приоритет был отдан результатам теста и больной переходил в группу риска, которая соответствовала прогнозу. В результате окончательной оценки и с учетом данных теста произошло значительное ухудшение общего качества прогнозирования. Так, к категории с низким риском осложнений было отнесено всего 19 (15,4%), со средним – 50 (40,7%). Значительно выросло число пациентов с высоким риском ТЭО. С учетом данных оно увеличилось с 22,7 до 36,6%. Кроме того, образовалась

отсутствующая до этого категория больных с критическим риском возникновения осложнений (рисунок 2).

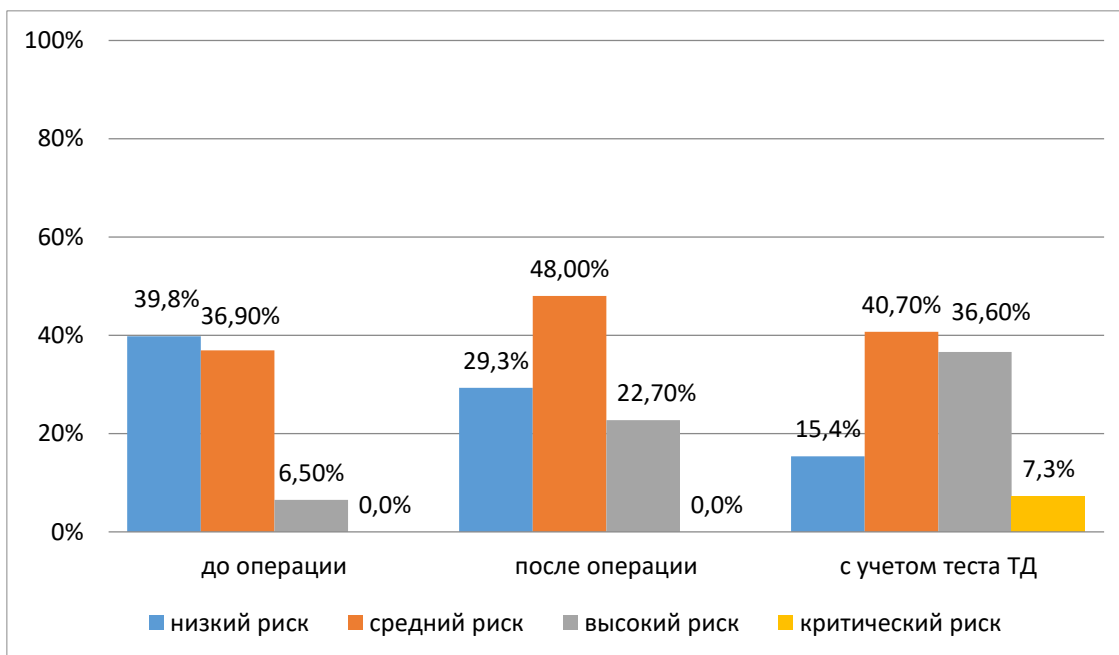


Рисунок 2 – Сравнение качества прогноза тромбоземболических осложнений в основной группе по до- и послеоперационным показателям и с учетом данных теста

При исследовании венозной системы нижних конечностей выявлена четкая коррелятивная зависимость между замедлением скорости кровотока по бедренной вене, ее диаметром и степенью тяжести перитонита. Так, при легкой степени перитонита определялось снижение линейной скорости кровотока по ОБВ на 6,8%, при перитоните средней тяжести – на 16,5%. При тяжелой степени выраженности перитонита определялось снижение линейной скорости кровотока в ОБВ уже на 22,1%. Уменьшалась и объемная скорость кровотока на 4, 7,3 и 17% соответственно. Увеличение диаметра ОБВ и БПВ, а также снижение скоростных показателей кровотока и их зависимость от тяжести перитонита может быть связана с развитием внутрибрюшной гипертензии при перитоните, сдавливанием нижней полой вены и затруднением венозного возврата по ней.

Комплексный подход к стратификации рисков ТЭО с использованием теста «Тромбодинамики», примененный у 123 больных основной группы, дал возможность уже в первые сутки послеоперационного периода получить прогноз и разделить пациентов основной группы по группам риска. В контрольной группе больных в комплексной оценке тест «Тромбодинамика» не

использовался, стратификация рисков осуществлялась общепринятым способом с применением шкалы J. Caprini.

Низкая степень риска развития ВТЭО была установлена у 19 (15,4%) пациентов основной и 47 (34,1%) контрольной группы. У всех больных в основной группе на фоне положительной динамики течения перитонита к 3-м суткам послеоперационного периода удалось добиться нормокоагуляции или легкой гипокоагуляции, которые сохранялись до 10 суток после операции. Из 47 (34,1%) пациентов контрольной группы с низкой степенью риска развития ВТЭО к 3-м суткам послеоперационного периода показателей нормокоагуляции по данным биохимической коагулограммы удалось добиться у 43 (91,5%), у 4 (8,9%) из них к 3-м суткам после операции сохранялась легкая гиперкоагуляция. Это послужило показанием к переводу этих пациентов в группу со средней степенью тяжести прогноза и назначению, помимо ранней активизации и эластической компрессии конечности, низкомолекулярного гепарина (клексан (эноксапарин) – 20 мг или фрагмин (далтепарин) – 2500 МЕ, 1 раз в день подкожно).

Средняя степень риска развития ВТЭО была установлена у 50 (40,7%) пациентов основной и 74 (53,6%) контрольной группы. У 49 (98%) из 50 пациентов основной группы на фоне положительной динамики течения перитонита к 3-м суткам послеоперационного периода удалось добиться устойчивой нормокоагуляции. У 1 (2%) на 2-е сутки после операции при проведении теста ТД выявлено спонтанное образование сгустков вдали от места активации, что послужило поводом для пересмотра степени тяжести риска развития ВТЭО и перевода этого пациента в группу с высоким риском развития осложнений. Из 74 больных контрольной группы нормокоагуляции удалось добиться в 69 (93,2%) наблюдениях. В 4 (5,4%) случаях к 3-м суткам после операции сохранялась умеренная или легкая гиперкоагуляция по данным биохимической коагулограммы. Степень тяжести прогноза и схемы антикоагулянтной терапии были пересмотрены и пациенты переведены в группу с более высоким риском развития ВТЭО. Еще у одного больного (1,4%) при ультразвуковом исследовании нижних конечностей на 5-е сутки послеоперационного периода зафиксировано развитие ВТЭО в виде формирования флотирующего тромба в общей бедренной вене. Пациенту установлен кава-фильтр в инфраренальном отделе нижней полой вены. На 18-е сутки послеоперационного периода больной в относительно удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Таким образом, надежность прогноза у пациентов со средней степенью риска развития ВТЭО составила 96% в основной и 93,2% в контрольной группе.

По данным прогнозирования, высокая степень риска развития ВТЭО в послеоперационном периоде была установлена у 45 (36,6%) пациентов основной группы и 17 (12,3%) контрольной. В основной группе прогноз оказался верен в 44 (97,8%) наблюдениях из 45. У 1 (2,2%) пациента на фоне легкой гиперкоагуляции на 5-е сутки при проведении УЗИ вен нижних конечностей выявлено бессимптомное формирование фиксированного тромба в верхней трети подкожной вены бедра. Надежность прогноза составила 97,8%.

В контрольной группе больных с высоким риском развития ВТЭО в течение раннего послеоперационного периода прогноз и схемы профилактики были пересмотрены у 4 (23,5%) пациентов. У 2 (11,8%) из них сохранялась умеренная гиперкоагуляция до 3-х суток послеоперационного периода. Еще у 2 (11,8%) больных при ультразвуковом мониторинге венозной системы нижних конечностей выявлены признаки образования тромбов в венах голени и бедра в виде статистически достоверного снижения скорости и объема кровотока по БПВ бедра на фоне сохраняющейся легкой гиперкоагуляции. Все эти пациенты были переведены в группу с критическим риском развития ВТЭО, и дальнейшее лечение продолжалось с применением лечебных доз непрямых антикоагулянтов. Надежность прогноза в контрольной группе составила 64,7%.

У 9 (7,3%) пациентов основной группы установлен критический риск развития ВТЭО. В 1 (11,1%) случае диагностировано образование тромбов в венозной системе нижних конечностей у больных основной группы с критическим риском ВТЭО. В контрольной группе в подгруппу с критическим риском ВТЭО переведены 6 пациентов. У 2 (33,3%) из них на 6-е сутки после операции диагностированы признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Несмотря на проведение тромболитической терапии, применение лечебных доз антикоагулянтов и интенсивное лечение в условиях ОРИТ, у одного больного (16,6%) наступил летальный исход на фоне прогрессирования дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Применение теста ТД для прогнозирования риска ВТЭО и мониторинга состояния системы гемостаза у больных в раннем послеоперационном периоде в основной группе пациентов привело к значительному улучшению качества прогноза и, соответственно, эффективности профилактики ВТЭО, по сравнению с контрольной группой наблюдения. У 120 (97,6%) пациентов основной группы удалось правильно установить риск развития ВТЭО и назначить адекватную профилактику с применением всего спектра

антикоагулянтов, а в 3-х случаях удалось вовремя изменить стратегию антикоагулянтной терапии и избежать тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В контрольной группе у 13 (9,4%) больных пришлось пересматривать степень тяжести прогноза в связи с длительной гиперкоагуляцией в послеоперационном периоде или развитием ВТЭО в виде формирования тромбов в венозной системе нижних конечностей. Надежность прогноза в основной группе составила 97,6%, в контрольной – 90,6%. Общая частота ВТЭО в основной группе – 1,6%, в контрольной – 3,6%. Таким образом, тест тромбодинамики, учитывая пространственную неоднородность процессов, происходящих при свертывании крови, позволяет наблюдать процесс формирования и роста сгустка в глубину образца плазмы, с высокой чувствительностью и достоверностью выявляет нарушения системы свертывания крови.

В отличие от всех применяемых в клинической практике методов оценки состояния плазменного звена гемостаза, в которых активация свертывания происходит одновременно во всем исследуемом объеме плазмы, тест позволяет оценивать как качество функционирования отдельных составляющих системы гемостаза, так и всей системы плазменного гемостаза в целом.

ВЫВОДЫ

1. Для больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости характерны изменения в системе гемостаза в виде выраженной гиперкоагуляции на фоне замедления кровотока в венах нижних конечностей, а выраженность этих нарушений напрямую зависит от степени тяжести перитонита, эндогенной интоксикации и наличия полиорганной дисфункции.

2. Проведение расширенных оперативных вмешательств у больных с перитонитом являются дополнительным и клинически значимым фактором для развития гиперкоагуляции в послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при стратификации рисков ВТЭО.

3. Разработанная в рамках исследования интегральная шкала адаптирована для больных с острой абдоминальной хирургической патологией, обладает надежностью – 0,9, при средней ошибке 4,9%, помогает быстро и с высокой степенью достоверности оценивать риски ВТЭО при проведении расширенных операций на органах брюшной полости.

4. Применение теста «Тромбодинамика» на протяжении всего периоперационного периода позволяет более точно и своевременно

регистрировать нарушения в системе гемостаза, при этом изменения показателей теста носят опережающий характер, по сравнению с классическими методами исследований.

5. Комплексная оценка рисков ВТЭО в основной группе больных с использованием оценочной шкалы, УЗ-мониторинга венозной системы нижних конечностей и теста «Тромбодинамика» позволила своевременно отслеживать изменения в системе гемостаза и оптимизировать выбор метода профилактики на протяжении всего периоперационного периода, что привело к снижению частоты ВТЭО и летальности в 2 раза, по сравнению с показателями в контрольной группе наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перитонитом, при оценке рисков развития ВТЭО необходимо учитывать данные послеоперационной коагулограммы, а также степень тяжести воспалительного процесса и травматичность самого оперативного вмешательства.

2. У больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перитонитом, в послеоперационном периоде рекомендовано применение разработанной прогностической шкалы, которая адаптирована именно для данной категории больных и позволяет быстро и точно оценить риски развития ВТЭО.

3. Рекомендовано ввести в алгоритм периоперационного обследования пациентов УЗ-мониторинг состояния венозной системы нижних конечностей, который напрямую зависит от степени тяжести вторичного перитонита, эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции, как следствие влияния на состояние гемокоагуляции.

4. У больных, перенесших расширенные операции на органах брюшной полости, необходимо проводить исследование состояния гемокоагуляции с использованием теста «Тромбодинамика» каждые 48–72 ч с целью мониторинга состояния системы гемостаза, стратификации рисков развития ВТЭО и коррекции доз препаратов для профилактической антикоагулянтной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Современное развитие хирургической техники и анестезиологии привело к увеличению числа расширенных операций на органах брюшной полости у

экстренных больных с патологией органов брюшной полости. У этих пациентов серьезная угроза тромбообразования возникает уже в предоперационном периоде и продолжает существовать длительное время (Забототских И.Б., с соавт., 2015; Адамян Л.В., с соавт., 2018;). Многофакторность этого процесса и многообразие факторов риска определяет необходимость проведения раннего прогнозирования и диагностики гемокоагуляционных нарушений, а также требует проведения дальнейших исследований для выявления новых факторов риска и методов мониторинга состояния свертывающей системы крови в до- и послеоперационном периодах. Наибольший практический интерес представляет продолжение поиска инновационных подходов и приемов оптимизации профилактических мероприятий на основании изучения новых параметров и факторов, в том числе и глобальных тестов гемостаза, что будет определять персонафицированность подхода к каждому пациенту.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. ***Нарушения в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и ее коррекция / С.В. Авакимян, Г.К. Карипиди, И.В. Вагин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 7, № 142. – С. 38–40.**
2. ***Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных / И.В. Вагин, Г.К. Карипиди, А.Г. Барышев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 44–49.**
3. ***Стратификация рисков развития тромбозмболических осложнений у хирургических больных / К.И. Попандопуло, В.А. Порханов, И.В. Вагин [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 1. – С. 46–51.**

*** – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ТЭГ – тромбоэластография
НФГ – нефракционированный гепарин
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ХВН – хроническая венозная недостаточность
ТД – тромбодинамика
Tlag (Lag Time) – время задержки роста сгустка
V₀ – начальная скорость роста сгустка
V_s – стационарная скорость роста сгустка
D и CS – плотность и размеры сгустка
T_{sp} – время образования спонтанных сгустков