

С.Н. ВОРОНОВ, Д.А. МИЛЛЕР, А.А. ГОЛУБЕВ

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия»,
Российская Федерация

Цель. Разработать алгоритм подбора профилактической дозы антикоагулянта для предупреждения венозного тромбоза (ВТЭ) при хирургическом лечении хронического калькулезного холецистита.

Материал и методы. На основании изучения системы гемостаза 58 пациентов основной группы были разделены на 3 подгруппы. Пациентам первой подгруппы (16 человек с гиперагрегацией и гиперкоагуляцией) назначалась профилактическая доза фрагмина 0,2 мл (5000 МЕ). Пациентам второй подгруппы (19 человек с гипоагрегацией и гипокоагуляцией) назначалась половина профилактической дозы фрагмина 0,1 мл (2500 МЕ). Пациентам третьей подгруппы (23 человека с гипер- и гипоагрегацией тромбоцитов и гипер- и гипокоагуляцией) НМГ назначались без учета проведенного обследования системы гемостаза, всем вводили стандартную профилактическую дозу фрагмина 0,2 мл (5000 МЕ). Ближайшие результаты после лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у пациентов основной группы были сопоставлены с результатами оперативного лечения 5468 пациентов из группы сравнения.

Результаты. У пациентов первой и второй подгрупп отмечено снижение агрегации тромбоцитов. У пациентов третьей подгруппы с гипоагрегацией тромбоцитов отмечено значительное углубление гипопункции кровяных пластинок. В первой и второй подгруппах отмечены изменения коагуляционного гемостаза, которые приближались к показателям здоровых людей. При этом показатель внутрисосудистого свертывания крови РФМК был выше в 3-й подгруппе пациентов, а степень гипокоагуляции у них более выражена. У более половины пациентов в подгруппах послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечено 2 случая интраоперационного кровотечения из ложа желчного пузыря у пациентов третьей подгруппы. У этих же пациентов выявлены гематомы послеоперационных ран. Ни у одного из пациентов трех подгрупп не было отмечено развитие ВТЭ.

Заключение. Назначение НМГ для профилактики ВТЭ после ЛХЭ пациентам с гипопункцией гемостаза следует проводить в половинной дозе, а с гиперфункцией — в полной стандартной дозе.

Ключевые слова: хронический калькулезный холецистит, венозный тромбоз, низкомолекулярный гепарин

Objectives. To work out the algorithm of prophylactic anticoagulant dose choice to prevent the venous thromboembolism (VTE) in patients with chronic calculous cholecystitis at surgical treatment.

Methods. On the basis of the hemostasis system studying, 58 patients of the main group were divided into 3 subgroups. In the first subgroup of patients (16 patients with hyperaggregation and hypercoagulation) were administered the standard prophylactic dose of fragmin 0,2 ml (5000 ME). In the second subgroup of patients (19 patients with hyporaggregation and hyporcoagulation) a half of the standard prophylactic dose of fragmin 0,1 ml (2500 ME) was administered. In the third subgroup of patients (23 patients with hyperaggregation and hyporaggregation of hypercoagulation of thrombocytes and hypercoagulation and hyporcoagulation) the dose of the low molecular weight heparin was administered without taking into consideration the performed analysis of the hemostasis system and all the patients got the standard prophylactic dose of fragmin 0,2 ml (5000 ME). The nearest results of the laparoscopic cholecystectomy in patients of the main group were compared with the results of the surgical treatment in 5468 patients of the control group.

Results. Reduction of the thrombocytes aggregation was registered in the patients of the first and second subgroups. In patients of the third subgroup with hyporaggregation of thrombocytes, significant depression of the blood platelet hypofunction was registered. Coagulation hemostasis changes were seen in the first and second subgroups, which were approximating to the readings of healthy subjects. At the same time the readings of the intravascular blood coagulation of SFMC was higher in the patients of the 3rd group and the degree of hyporcoagulation was more marked in them. In more than half patients postoperative period was without complications. 2 cases of the intraoperative bleeding from the gallbladder bed were registered in patients of the 3rd group. Hematomas of the postoperative wounds were also revealed in these patients. None of the patients of three subgroups was noticed to develop VTE.

Conclusions. Administration of the low molecular weight heparin to prevent VTE after laparoscopic cholecystectomy in patients with hemostasis hypofunction should be half-dosed and with hyperfunction — a full standard dosed.

Keywords: chronic calculous cholecystitis, venous thromboembolism, low molecular weight heparin

Novosti Khirurgii. 2012; Vol 20 (4): 42-47

Prophylaxis of venous thromboembolism at surgical treatment of patients with chronic calculous cholecystitis

S.N. Voronov, D.A. Miller, A.A. Golubev

Введение

Хронический калькулезный холецистит является широко распространенным хирургическим заболеванием [1, 2]. В лечении пациентов с данной патологией ведущее место занимает лапароскопическая холецистэктомия [3, 4]. Одним из наиболее тяжелых осложнений лапароскопической холецистэктомии является развитие венозного тромбоэмболизма, что, в частности, связано с применением карбоксиперитонеума [5, 6, 7, 8]. Для предупреждения этих осложнений используют комплекс мероприятий [9, 10], которые регламентированы в стандартах профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургии [11, 12]. Однако существующие стандарты разрабатывались без учета особенностей состояния системы гемостаза у пациентов в предоперационном периоде и возможных изменений свертывания крови, развивающихся при наложении карбоксиперитонеума во время лапароскопической холецистэктомии [13]. Однако существующие регламентирующие документы не решают эффективно проблемы индивидуального подбора профилактической дозы антикоагулянтов и свидетельствуют об актуальности данной темы и необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Цель исследования — разработать алгоритм подбора профилактической дозы антикоагулянта для предупреждения венозного тромбоэмболизма при хирургическом лечении пациентов с хроническим калькулезным холециститом.

Материал и методы

Основную группу составили 58 пациентов с хроническим калькулезным холециститом, из них женщин — 51 (87,9%), мужчин 7 — (12,1%), средний возраст 56 ± 5 лет. Все включенные в группу имели сопутствующую патологию: ожирение 1-3 степени, артериальную гипертензию, сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей, ишемическую болезнь сердца. Пациентам основной группы в предоперационном периоде проводилось комплексное исследование гемостаза. Для моделирования состояния гемостаза во время лапароскопической холецистэктомии использовали функциональные нагрузочные пробы: механическая — манжеточная [14]; химическая — с нарастающей концентрацией АДФ 0,5 и 5 мкМ/мл [15]. Материалом для анализа являлась венозная кровь пациентов.

Исследование спонтанной и индуциро-

ванной АДФ (с нарастающей концентрацией 0,5 и 5 мкМ/мл) активации кровяных пластинок проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов модель 230LA, производства НПФ «БИОЛА» ВНКЦ г. Москва с использованием реактивов «АДФ» фирмы «Biola». Параметры агрегации определяли и анализировали по кривой среднего размера агрегатов и по кривой светопропускания в течение 10 минут.

Исследование плазменного звена гемостаза проводили на коагулометре Sysmex CA-50 «Эко-Мед-СМ» с определением активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, фибриногена плазмы крови, антитромбина III, тромбинового времени, растворимых фибринмономерных комплексов, XIIa зависимого фибринолиза [16].

Перед операцией на основании результатов комплексного обследования гемостаза пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы:

первая подгруппа (16 человек) — пациенты с гиперагрегацией тромбоцитов и гиперкоагуляцией;

вторая подгруппа (19 человек) — пациенты с гипоагрегацией тромбоцитов и гипокоагуляцией;

третья подгруппа (23 человек) — пациенты с гипер- и гипоагрегацией тромбоцитов и гипер- и гипокоагуляцией.

Всем пациентам трех подгрупп за 30 минут перед лапароскопической холецистэктомией (ЛХЭ) однократно назначались низкомолекулярный гепарин в зависимости от результатов обследования системы гемостаза. В исследовании использовался препарат НМГ — фрагмин. Стандартная профилактическая доза фрагмина составляла 0,2 мл (5000 МЕ).

Пациентам первой подгруппы назначалась стандартная профилактическая доза фрагмина 0,2 мл (5000 МЕ).

Пациентам второй подгруппы назначалась половина стандартной профилактической дозы фрагмина 0,1 мл (2500 МЕ).

Пациентам третьей подгруппы НМГ вводили стандартную профилактическую дозу дальтепарина натрия 0,2 мл (5000 МЕ) без учета предварительно проведенного обследования системы гемостаза.

В группу сравнения вошли 5468 пациентов, находившихся в хирургическом отделении ГБУЗ «Областная клиническая больница» с диагнозом хронический калькулезный холецистит, клинические данные которых были получены в результате ретроспективного ана-

лиза историй болезни. Среди них мужчин 509 (9,3%), женщин — 4959 (90,7%). Средний возраст пациентов составил $52,7 \pm 13,4$ лет.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы SPSS 13.0 с использованием дисперсионного анализа (F) и критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса (q) при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

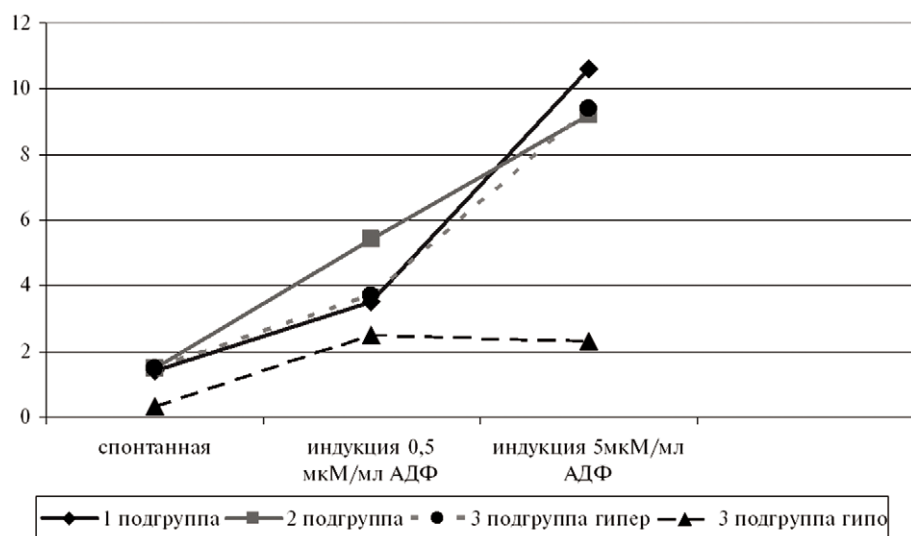
Исследуя данные о состоянии системы гемостаза в послеоперационном периоде у пациентов двух подгрупп, получавших индивидуально подобранные дозы фрагмина и третьей подгруппы, получавших антикоагулянт вне зависимости от показателей гемостаза, было отмечено существенное уменьшение активности тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов и кривой светопускания как при спонтанной, так и при индуцированной агрегации кровяных пластинок. Это касалось пациентов первой и второй подгрупп с гипер- и гипofункцией тромбоцитов. В третьей подгруппе, где были пациенты как с гипо- так и с гиперфункцией кровяных пластинок, и которым назначали стандартную дозу антикоагулянта, отмечено разделение пациентов на больных с гипо- и гиперагрегацией тромбоцитов (рис. 1). Причем исследуемые показатели у них с гиперагрегацией тромбоцитов были сравнимы с теми же параметрами пациентов первой и второй подгруппы, и приближались к показателям у здоровых лиц. У пациентов третьей подгруппы с гипoaгрегацией тромбоцитов отмечено значительное углубление гипofункции кровяных пластинок.

Улучшение показателей плазменного гемостаза в послеоперационном периоде отмечено у обследованных во всех трех подгруппах. В то же время в первой и второй подгруппах эти изменения были более существенными и приближались к показателям здоровых людей, а в третьей подгруппе у пациентов отмечены отклонения как в сторону гипо- так и в сторону гиперкоагуляции. При этом показатель внутрисосудистого свертывания крови РФМК был выше в 3-й подгруппе пациентов, а степень гипokoагуляции у них более выражена (рис. 2). Данные параметры указывают на сохранение у пациентов этой подгруппы маркеров патологического внутрисосудистого свертывания крови.

У 58 пациентов основной группы изучены ближайшие результаты после лапароскопической холецистэктомии, которые были сопоставлены с результатами оперативного лечения пациентов группы сравнения (данные ретроспективного анализа историй болезни 5468 пациентов, оперированных в хирургическом отделении ГБУЗ «Областная клиническая больница» с использованием лапароскопических технологий). Для оценки ближайших результатов ЛХЭ у пациентов основной группы и группы сравнения была использована классификация В. Jannet (1994 г.). Сведения о вариантах течения послеоперационного периода пациентов основной группы (сводные данные пациентов трех подгрупп) и группы сравнения представлены в таблице 1.

Анализ представленных данных показал, что у пациентов основной группы послеоперационный период протекал по трем вариантам из пяти, согласно классификации В. Jannet (1994). Соотношение количества паци-

Рис. 1. Степень агрегации тромбоцитов у пациентов в подгруппах после операции



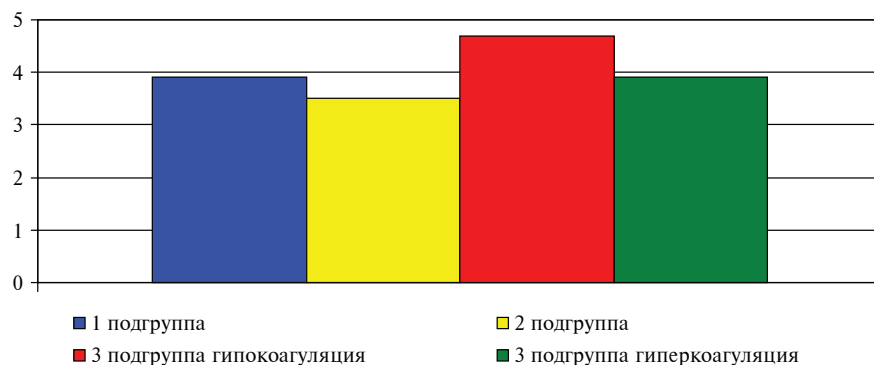


Рис. 2. Уровень РФМК у пациентов в подгруппах после операции

Таблица 1

**Оценка ближайших результатов лапароскопической холецистэктомии
у пациентов основной группы и группы сравнения по В. Jannet (1994 г.)**

Вариант течения послеоперационного периода	Основная группа, абс.	%	Группа сравнения, абс.	%
1 класс	34	58,6	3159	57,8
2 класс	7	12,1	997	18,2
Перфорация ЖП	5	8,7	817	14,9
Кровотечение	2	3,4	169	3,1
3 класс	17	29,3	1278	23,4
Гематомы п/о ран	2	3,4	17	0,3
Инфильтраты п/о ран	2	3,4	34	0,6
Тромбозы вен нижних конечностей	-	-	129	2,4
Легочные осложнения	13	22,5	1098	20,1
4 класс	-	-	30	0,5
Подпеченочные абсцессы	-	-	8	0,14
ЯПВЖП	-	-	6	0,1
Несостоятельность культи пузырного протока	-	-	8	0,14
Кровотечение	-	-	6	0,1
Желчеистечение из ложа ЖП	-	-	2	0,03
5 класс — летальные исходы	-	-	4	0,07
Всего	58	100	5468	100

ентов основной группы и группы сравнения с различными вариантами течения послеоперационного периода сопоставимо ($p > 0,05$). Это отмечается по общему количеству пациентов первого, второго, третьего классов. Однако в структуре 3 класса, куда вошли пациенты, у которых возникли осложнения, удлинившие послеоперационный период, отмечаются существенные различия. Так количество гематом и инфильтратов у пациентов основной группы и группы сравнения статистически значительно различается ($p < 0,05$). В целом у пациентов основной группы отмечены лучшие ближайшие результаты после лапароскопической холецистэктомии, чем у оперированных пациентов группы сравнения, о чем свидетельствует отсутствие тяжелых осложнений, потребовавших хирургического лечения, а также отсутствие летальных исходов. В табли-

це 2 приведены данные о вариантах течения послеоперационного периода пациентов в подгруппах.

Было отмечено, что у более половины пациентов в подгруппах послеоперационный период протекал без осложнений. При сравнении количества пациентов в подгруппах, вариант течения послеоперационного периода которых соответствовал 1 классу, не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Однако была отмечена следующая тенденция: в первой и второй подгруппе количество пациентов, вариант течения послеоперационного периода которых соответствовал 1 классу по В. Jannet, было больше чем в третьей подгруппе. При анализе 2 класса, было отмечено 2 случая интраоперационного кровотечения у пациентов третьей подгруппы, источником которого явилось ложе желчного пузыря.

Таблица 2

Сравнительный анализ вариантов течения послеоперационного периода у пациентов в подгруппах

Вариант течения послеоперационного периода по Jannet (1994г.)	1 подгруппа фрагмин – 5000 МЕ	%	2 подгруппа фрагмин – 2500 МЕ	%	3 подгруппа фрагмин – 5000 МЕ	%
1 класс	10	62,5	13	68,4	12	52,2
2 класс	2	12,5	1	5,3	4	17,4
Перфорация ЖП	2		1		2	
Кровотечение	-		-		2	
3 класс	4	25	5	26,3	7	30,4
Гематомы п/о ран	-		-		2	
Инфильтраты п/о ран	1		-		1	
Тромбозы вен нижних конечностей	-		-		-	
Легочные осложнения	3		5		4	
Всего	16	100	19	100	23	100

У этих же пациентов были выявлены гематомы послеоперационных ран.

У всех пациентов трех подгрупп было отмечено развитие так называемых «легочных» осложнений, которые были представлены дисковидными ателектазами, диагностированными с использованием рентгенографии органов грудной клетки, проведенной на 2-3 сутки послеоперационного периода.

Ни у одного из пациентов трех подгрупп не было отмечено развитие венозного тромбоза нижних конечностей или других проявлений ВТЭ.

Для косвенной оценки влияния низкомолекулярных гепаринов на состояние системы гемостаза у пациентов в послеоперационном периоде был проведен мониторинг отделяемого по дренажам брюшной полости (таблица 3).

Проведенный анализ показал, что не было найдено статистически значимых различий между пациентами трех подгрупп по количеству и времени стояния дренажей брюшной полости. Однако по количеству отделяемого были выявлены статистически значимые различия. Так наименьшее количество отделяе-

мого было отмечено у пациентов второй подгруппы, а наибольшее у пациентов третьей подгруппы.

Дифференцированное индивидуальное назначение НМГ пациентам с хроническим калькулезным холециститом с учетом фазных отклонений параметров гемостаза по нашему мнению привело к уменьшению частоты развития нарушений гемостаза, что проявлялось в снижении количества отделяемого по дренажам брюшной полости в послеоперационном периоде. Такой подход позволяет избежать развития коагулопатических осложнений – гематом послеоперационных ран.

Наряду с этим, ни у одного из пациентов основной группы не было отмечено развитие тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Для эффективного профилактического назначения антикоагулянтов у пациентов с хроническим калькулезным холециститом группы риска в предоперационном периоде

Таблица 3

Показатели мониторинга отделяемого по дренажам брюшной полости у пациентов в подгруппах после операции

Параметры	1 подгруппа фрагмин – 5000 МЕ	2 подгруппа фрагмин – 2500 МЕ	3 подгруппа фрагмин – 5000 МЕ	p	p1	p2
Количество дренажей брюшной полости, шт.	1,75±0,14	1,84±0,16	2±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
Количество отделяемого по дренажам, мл.	42,5±2,1	38,4±1,8	57,5±2,5	<0,05	<0,05	>0,05
Время стояния дренажей, сут.	1,63±0,15	1,58±0,17	2±0,18	>0,05	>0,05	>0,05
n, абс.	16	19	23			

Примечание. p – статистическая значимость различий между показателями пациентов первой и третьей подгрупп; p1 – между показателями пациентов второй и третьей подгрупп; p2 – между показателями пациентов первой и второй подгрупп; n – количество обследованных пациентов.

целесообразно комплексное изучение тромбоцитарного и плазменного компонентов свертывания крови для определения гипо- или гиперфазы гемостаза.

2. Назначение прямых антикоагулянтов пациентам с гипофункцией гемостаза следует проводить в половинной дозе, а с гиперфункцией — в полной стандартной дозе.

3. Дифференцированное назначение прямых антикоагулянтов пациентам с хроническим калькулезным холециститом перед лапароскопической холецистэктомией позволяет адекватно проводить профилактику тромбоцитарных, и предупреждать развитие геморрагических осложнений.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / под ред. А. Е. Борисова. — СПб. : Скифия, 2003. — 560 с.
2. Шалимов А. А. Холецистэктомия мини лапаротомным доступом : Ретроспективный анализ 10-летней работы / А. А. Шалимов, В. М. Копчак, А. И. Дронов // Клин. хирургия. — 2001. — № 5. — С. 12–15.
3. Markar S. R. Single-incision laparoscopic surgery vs. conventional multiport cholecystectomy : systematic review and meta-analysis / S. R. Markar [et al.] // Surgical Endoscopy. — 2012. — Vol. 26. — N. 5. — P. 1205–1213.
4. Емельянов С. И. Лапароскопическая хирургия: прошлое и настоящее / С. И. Емельянов, Н. Л. Матвеев, В. В. Феденко // Эндоскоп. хирургия. — 1995. — № 1. — С. 5–7.
5. Тромбоэмболические осложнения при лечении желчекаменной болезни / А. А. Голубев [и др.] // Эндоскоп. хирургия. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 33–34.
6. Влияние напряженного карбоксиперитонеума на газовый состав и кислотно-щелочное состояние крови пациентов при выполнении лапароскопической холецистэктомии / А. А. Голубев [и др.] // Центр.-Азиат. мед. журн. — 2010. — Т. 16, № 3. — С. 24–26.
7. Catheline J. M. Risk factors and prevention of thromboembolic risk in laparoscopy / J. M. Catheline, J. L. Gaillard, N. Rizk // Annales De Chirurgie. —

1998. — Vol. 52. — P. 890–895.

8. Comparative study of low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy / D. B. Kanwer [et al.] // Tropical gastroenterology. — 2009. — N 30 (3). — P. 171–174.

9. Бокарев И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. — М. : Мед. информ. агенство, 2009. — 512 с.

10. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients / M. K. Gould [et al.] // Chest. — 2012. — Vol. 141, N 2. — Suppl. — P. e227S–e277S.

11. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев [и др.] // Флебология. — 2010. — Т. 4, № 1. — Вып. 2. — С. 1–38.

12. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» : Приказ М-ва здравоохран. Рос. Федерации № 223 от 9 июня 2003 г. (ОСТ 91500.11.0007-2003).

13. Изучение тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим калькулезным холециститом для оценки степени риска тромбоэмболических осложнений после лапароскопической холецистэктомии / С. Н. Воронов [и др.] // Эндоскоп. хирургия. — 2009. — № 4. — С. 22–27.

14. «Манжеточная» проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В. П. Балуда [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 1987. — № 9. — С. 51–53.

15. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов. — Медпресс-информ, 2007. — 328 с.

16. Камышников В. С. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике / В. С. Камышников. — Минск : Адукацыя і выхаванне, 2011. — 320 с.

Адрес для корреспонденции

170000, Российская Федерация,
г. Тверь, ул. Советская, д. 4,
ГБОУ ВПО «Тверская государственная
медицинская академия»,
кафедра госпитальной хирургии
с курсом урологии,
тел. раб: 8 4822 77-53-73,
e-mail: voronov-sergej@mail.ru,
Воронов Сергей Николаевич

Сведения об авторах

Воронов С.Н., к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия».

Миллер Д.А., д.м.н., профессор кафедры факультет-

ской терапии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия».

Голубев А.А., к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия».

Поступила 20.04.2012 г.