

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КАВКА МАРІЯ РОМАНІВНА

УДК:716.366-036.11-06:616.14-005.6-005.7]-089.152-039.71

ДИСЕРТАЦІЯ

ОЦІНКА РИЗИКУ І ПРОФІЛАКТИКА ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ ТА
ЕМБОЛІЙ У ХІРУРГІЇ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ І ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

222. Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

М. Р. Кавка

Науковий керівник :
Матвійчук Богдан Олегович
доктор медичних наук, професор

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

Кавка М. Р. **Оцінка ризику і профілактика венозних тромбозів та емболій у хірургії гострого холециститу і його ускладнень.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузь знань 22 «Охорона здоров'я» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертація присвячена проблемі оцінки ризику і профілактики венозних тромбозів й емболій у пацієнтів, оперованих з приводу гострого калькульозного холециститу та його ускладнень. За ходом виконання дослідження та опрацювання вибірки із 101 оперованих проспективної групи з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом, яких оперовано за період з 2021 до 2022 рр., методом ультразвукового компресійного ангіосканування вен нижніх кінцівок діагностовано характер тромбозу глибоких вен, з яких верифіковано 14 (13,9 %) випадків тромбозу в басейні нижньої порожнистої вени, з яких 11 (78,6 %) проявились клінічно, а саме набряком кінцівки, пастозністю та больовим синдромом. Решта випадків (3 – 21,4 %) випадків тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок перебігали безсимптомно та верифіковані при ультразвуковому компресійному ангіоскануванні вен нижніх кінцівок. Тромбоз гомілкових вен та суральних синусів знайдено у 3 (21,4 %) випадках, тромбоз підколінної вени – у 4 (28,6 %), поверхневої стегнової вени – у 2 (14,3 %), загальної стегнової – у 2 (14,3 %) та клубових венах – у 3 (21,4%) пацієнтів.

У трьох (21,4 %) випадках виявлено ембологенну флотацію, в яких верхівка тромба не кріпилась до судинної стінки, вільно зміщувалась під час акту дихання або при покашлюванні оперованого, спостерігався кровоплин при кольоровому картуванні у тріплексному режимі.

У восьми (36,4%) випадках, ускладнених венозними тромбозами та емболіями, діагностували тромбоемболію дрібних гілок легеневої артерії.

Аналіз біохімічних показників показав, що у пацієнтів з тромбоемболічними ускладненнями гострого калькульозного холецистити спостерігалися суттєво ($p < 0,01$) вищі значення креатиніну та сечовини в периферичній крові, ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання.

Вивчаючи стандартні лабораторні показники, особливу увагу приділено розширеному дослідженню системи гемостазу. Виокремлено істотні показники, які є інформативними, це - протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення та значення загального. Серединні рівні показника протромбінового індексу виявились сигніфікантно вищими ($p < 0,05$) при виникненні венозних тромбоемболічних ускладнень на першу та третю добу післяопераційного періоду. Серединний рівень загального фібриногену так само виявився суттєво вищим ($p < 0,05$), впродовж усього часу спостереження.

Звертають увагу на себе підвищені серединні рівні D-димерів у пацієнтів клінічних підгруп впродовж періоду спостереження, а також прогресивне їх підвищення з найвищими показниками на час виписки зі стаціонару. Так, серединний рівень D-димерів станом на момент виписки зі стаціонару виявився на 0,8 мкг/мл вищим порівняно з відповідним цього показника станом на першу добу після операційного втручання. Виявлено достовірно вищі ($p < 0,05$) серединні значення показника на третю добу післяопераційного періоду у пацієнтів, у яких виникли тромбоемболічні ускладнення.

При дослідженні імунологічних показників, зокрема про- та протизапальних цитокінів, у відповідності оцінено показники ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF. При визначенні показника ІЛ-1 β виявлено, що серединні значення ІЛ-1 β були підвищеними у пацієнтів з тромбоемболічними ускладненнями та становили 14,0 пг/мл, що суттєво перевищило відповідний показник групи хворих без ускладнень, де він склав 9,0 пг/мл ($p < 0,05$). Подібні результати виявлено і при оцінці показників TNF: серединні значення рівня цього цитокіна виявились також підвищеними - 13,9 пг/мл на протипагу 8,8 пг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Дослідивши низку показників, можна підсумувати, що супровідна

патологія достовірно частіше спостерігалась в осіб із тромбоемболічними ускладненнями гострого калькульозного холециститу, а саме, гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця. Оцінка їх поширення в окремих групах показала суттєво вищу частоту обох захворювань у пацієнтів з тромбоемболічними ускладненнями: 83,3%, що є вдвічі більше, ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом гострого калькульозного холециститу, в яких ця патологія діагностована у 41,7% ($p < 0,05$). Слід зауважити, що гостре порушення мозкового кровообігу (або наявність його в анамнезі життя хворого) зустрічалась лише у хворих з венозними тромбозами та емболіями.

Сигніфікантий вплив тривалості операційного втручання на виникнення венозних тромбозів та емболій підтверджено у пацієнтів, в яких спостерігалися вірогідно триваліші такі операційні втручання, як лапароскопічна чи відкрита холецистектомія, ніж в інших досліджуваних групах хворих.

Кореляційний аналіз вказав на пряму високорівневу позитивну залежність між показниками, оціненими за існуючими поширеними міжнародними шкалами Caprini та Rogers, і ризиком виникнення венозних тромбозів та емболій у хворих з гострим калькульозним холециститом. Відтак, середнє значення суми балів за цими шкалами виявилось достовірно вищим ($p < 0,05$) у досліджуваній вибірці пацієнтів, що свідчить про наявність вірогідно вищого ризику виникнення ВТЕ.

За ходом дослідження дев'ять сигніфікантих предикторів, які стосувались пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом, виокремлено монофакторним аналізом та обчислено регресійним послідовним багатфакторним аналізом Вальда. Ними виявились наступні показники: ІЛ-1 β , TNF, ІЛ-4, протромбіновий індекс, загальний фібриноген, D-димери, міжнародне нормалізоване відношення, бали за шкалою Caprini, бали згідно шкали Rogers, які мали умовні позначення та коефіцієнти. Дані значення підставлені у формулу у групі пацієнтів з неускладненим та ускладненим гострим калькульозним холециститом і отримали значення «М» з метою визначення індивідуального ризику виникнення венозних тромбозів та

емболій у кожного пацієнта. На основі визначення індивідуального ризику виникнення венозних тромбозів та емболій було виокремлено низький та високий ступінь ризику венозних тромбозів та емболій.

Відтак, опрацьовано об'єктивізовані прогностичні моделі для випадків ускладненого та неускладненого гострого калькульозного холециститу, які містять перелік факторів ризику венозних тромбозів та емболій перед операційним втручанням і в післяопераційному періоді, а їх прогностичну значимість виражено у відсотках та апробовано на контрольній групі 52 пацієнтів.

Достовірність цих методик перевірено за допомогою методу ксі-квадрат, значення якого 181,2 вказало на те, що отримані моделі є достовірними з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$). Точність опрацьованих моделей склала 91,5% і 93,3%, специфічність – 92,3% і 92,9%, чутливість – 83,3% і 93,8% відповідно до відсутності ускладнень захворювання або їх наявності.

Впровадження в клініці опрацьованих об'єктивізованих прогностичних моделей визначення індексу виникнення венозних тромбозів та емболій на 52 пацієнтах контрольної групи і, відповідно, застосування способу профілактики дало змогу сигніфікантно знизити частоту цих ускладнень загалом з 32,7% до 11,5%, при неускладнених випадках з 12,1% до 5,1% та при ускладнених – з 43,8% до 15,4% ($p < 0,05$).

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, ускладнення, венозні тромбози та емболії, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, спосіб оцінки ступеня ризику.

ANNOTATION

MariyaKavka. Assessment of the risk and prevention of venous thrombosis and embolism in surgery of acute cholecystitis and its complications. – Manuscript.

Thesis for obtaining the academic degree “Candidate of medical sciences” (doctor of philosophy) in speciality 14.01.03 „Surgery” (222. Medicine). – Lviv Danylo Halytsky National Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation is devoted to the problem of risk assessment and prevention of venous thrombosis and embolism in patients operated on for acute calculous cholecystitis and its complications. In the course of the study and processing of a sample of 101 operated patients of a prospective group with acute uncomplicated and complicated calculous cholecystitis, who were operated on in the period from 2021 to 2022, 14 (13.9%) cases of thrombosis in the base in of the inferior vena cava were verified, of which 11 (78.6%) manifested clinically, namely, limb swelling, pastiness and pain syndrome. The remaining (3 – 21.4%) cases of deep vein thrombosis of the lower extremities were asymptomatic and were verified by ultrasound compression angioscanning of the veins of the lower extremities.

Thrombosis of the tibial veins and sural sinuses was found in 3 (21.4%) cases, thrombosis of the popliteal vein – in 4 (28.6%), superficial femoral vein – in 2 (14.3%), total femoral vein – in 2 (14.3%) and iliac veins – in 3 (21.4%) patients.

The nature of deep vein thrombosis was diagnosed by the method of ultrasound compression angioscanning of the veins of the lower extremities. Predominance of the proximal variant of thrombosis was established (11 - 78.6%).

Embologenic flotation was detected in 3 (21.4%) cases, in which the tip of the thrombus was not attached to the vascular wall, moved freely during the act of breathing or when the patient coughed, and "flowing" of the latter was observed during color mapping in triplex mode.

In 8 (36.4%) cases, thromboembolism of small branches of the pulmonary artery was diagnosed.

Analysis of biochemical indicators showed that patients with thromboembolic complications of acute calculous cholecystitis had significantly ($p < 0.01$) higher values of creatinine and urea in peripheral blood than patients with an uncomplicated course of the disease. Studying the standard laboratory indicators, special attention is paid to the extended study of the hemostasis system. Important indicators that are informative are singled out, i.e. prothrombin index, MNV and total fibrinogen indicator. The average levels of the prothrombin index were found to be significantly higher ($p < 0.05$) when venous thromboembolic complications occurred on the first and third day of the postoperative period. The average level of total fibrinogen was also significantly higher ($p < 0.05$), however, throughout the observation period.

Attention is drawn to the elevated median levels of D-dimers in patients of clinical subgroups during the observation period, as well as their progressive increase with the highest indicators at the time of discharge from the hospital. Thus, the median level of D-dimers at the time of discharge from the hospital turned out to be $0.6 \mu\text{g/ml}$ higher compared to the corresponding level on the first day after surgery. Significantly higher ($p < 0.05$) median values of the indicator on the third day of the postoperative period were found in patients who developed thromboembolic complications.

In the study of immunological indicators, in particular pro- and anti-inflammatory cytokines, IL- 1β , IL-4 and TNF indicators were evaluated respectively. When determining the IL- 1β indicator, it was found that the median values of IL- 1β were elevated among patients with thromboembolic complications and amounted to 14.0 pg/ml , which significantly exceeded the corresponding indicator of the group of patients without complications, where it was 9.0 pg/ml ($p < 0.05$). Similar results were found when evaluating TNF indicators: the median values of the level of this cytokine were also elevated - 13.9 pg/ml vs 8.8 pg/ml , respectively ($p < 0.05$).

Having analyzed a number of indicators, it can be concluded that accompanying pathology was significantly more often observed in persons with thromboembolic complications of acute calculous cholecystitis, namely, hypertension and coronary heart disease. The assessment of their distribution in separate groups

showed a significantly higher frequency of both diseases in patients with thromboembolic complications: 83.33%, which is twice as much as in patients with an uncomplicated course of acute calculous cholecystitis (41.78%, $p < 0.05$).

It should be noted that an acute failure of cerebral blood circulation (or its presence in the history of the patient's life) was found only in patients with venous thrombosis and embolism. It was diagnosed in a third of patients of this group (33.33%, $p < 0.01$).

The significant influence of the duration of the surgical intervention on the occurrence of venous thrombosis and embolism was confirmed in patients with these complications, who probably underwent longer surgical interventions such as laparoscopic or conventional cholecystectomy than in other studied groups of patients. A comparison of the duration of surgical interventions over 1 hour separately by the studied groups showed that the vast majority (83.33%) of patients with thromboembolic complications had surgical operations over 1 hour, which is significantly more ($p < 0.05$) than in patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis (47.10%).

Correlation analysis indicated a direct, high-level positive relationship between indicators assessed according to the existing widespread international scales of Caprini and Rogers, and the risk of venous thrombosis and embolism in patients with acute calculous cholecystitis. Therefore, the median value of the sum of points on these scales turned out to be significantly higher ($p < 0.05$) in these patients, which indicates the presence of a significantly higher risk of venous thrombosis and embolism in this sample of patients.

In the course of the study, 9 significant predictors related to patients with acute uncomplicated and complicated calculous cholecystitis were identified by univariate analysis and calculated by Wald regression sequential multivariate analysis. They showed the following indicators: IL-1 β , TNF, IL-4, prothrombin index, total fibrinogen, D-dimers, MNV, points according to the Caprini scale, points according to the Rogers scale.

Therefore, objectified prognostic models were developed for cases of complicated and uncomplicated acute calculous cholecystitis, which contain a list of risk factors for venous thrombosis and embolism before surgery and in the postoperative period, and their prognostic significance is expressed as a percentage.

The reliability of these techniques was tested using the chi-square method, the value of which was 181.2, indicating that the obtained models were reliable with a probability of error of less than 0.1% ($p < 0.001$). The accuracy of the developed models was 91.5% and 93.3%, specificity - 92.3% and 92.9%, sensitivity - 83.3% and 93.8%, respectively, according to the absence of complications of the disease or their presence.

The implementation in the clinic of developed objective prognostic models for determining the index of occurrence of venous thrombosis and embolism and, accordingly, the use of a method of prevention in patients with acute calculous cholecystitis made it possible to significantly reduce the frequency of these complications in general from 32,7% to 11,5%, in uncomplicated cases from 12,1% to 5,1% and in complicated cases - from 43,8% to 15,4% ($p < 0.05$).

Key words: acute calculous cholecystitis, complications, venous thrombosis and embolism, deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, method of risk assessment.

Список публікацій здобувача

1. Кавка М.Р. Тромбоемболічні ускладнення у хворих з гострим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // ActaMedicaLeopolinesia.- 2022.- Т.28, №3-4.- С. 114-125. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.114>
2. Матвійчук Б.О. Стан зсідальної системи крові та ризик тромбозів та емболій при гострому калькульозному холециститі та його ускладненнях / Б.О.Матвійчук, М.Р.Кавка, О.Б.Матвійчук, О.О.Самчук // Медична наука України.- 2023.- №1.- С.18-24. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2023.03>
3. Кавка М.Р. Фактори ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // Acta Medica Leopoliensia.- 2023.- №1-2.- С.101-110.DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2>.
4. Матвійчук Б.О. Гострий дивертикуліт товстої кишки – диференційована тактика хірургічного лікування / Б.О.Матвійчук, О.Б.Матвійчук, М.Р.Кавка // Харківська хірургічна школа.- 2017.- №1.- С. 151-154.
5. Матвійчук Б.О. Гепатопротекція в комплексному хірургічному лікуванні механічної жовтяниці доброякісного та злоякісного генезу / Б.О.Матвійчук, М.Р.Кавка // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2017.- №2.- С.67-70.DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.46>

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень та одиниць.....	13
Вступ.....	15
Розділ 1. Сучасний підхід до лікування та профілактики венозних тромбозів і емболій в хірургії гострого калькульозного холецистити та його ускладнень (огляд літератури)	21
1.1. Проблема венозних тромбозів та емболій в медичній практиці	21
1.2. Венозні тромбози та емболії у хірургії гострого калькульозного холецистити та його ускладнень.....	40
Розділ 2. Матеріали і методи.....	47
2.1. Загальна характеристика ретроспективної групи пацієнтів на гострий калькульозний холециститта його ускладнення.....	47
2.2. Загальна характеристика проспективної групи пацієнтів на гострий калькульозний холециститта його ускладнення.....	50
2.3. Методи дослідження.....	53
2.3.1. Загально-клінічні	54
2.3.2. Лабораторні.....	54
2.3.3. Інструментальні	70
2.3.4. Статистичний аналіз клінічного матеріалу.....	72
Розділ 3. Венозні тромбози та емболії у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом і його ускладненнями.....	74
3.1 Клінічна та лабораторна характеристика тромбоемболічних ускладнень	74
3.2 Ультрасонографічна характеристика тромбоемболічних ускладнень	82
3.3 Особливості хірургічного і медикаментного лікування та вплив їх на виникнення венозних тромбозів й емболій.	86
Розділ 4. Характеристика чинників венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями.	95

	13
4.1. Фактори ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом	95
4.2. Фактори ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом	101
Розділ 5. Оцінка інформативності факторів ризику венозних тромбозів та емболій, заходи їх профілактики у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями.	107
5.1. Визначення ступеня ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом	107
5.2. Визначення ступеня ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом	110
5.3. Профілактика венозних тромбозів та емболій у хірургії гострого калькульозного холецистити та її результати	113
Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	116
Висновки	121
Список використаних джерел	122
Додатки	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ОДИНИЦЬ

ВТЕ – венозні тромбози та емболії

ГКХ – гострий калькульозний холецистит

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДІ – довірчий інтервал

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

ЕПСТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія

ЖМ – жовчний міхур

ЖП – жовчна протока

ІВ – імовірність виникнення

ІЛ-1 β – інтерлейкін 1 β

ІЛ-4 – інтерлейкін 4

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

ІЛ-10 – інтерлейкін 10

ВХЕ – відкрита холецистектомія

ЛЕ – літоекстракція

ЛХЕ – лапароскопічна холецистектомія

МЖ – механічна жовтяниця

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

НМГ – низькомолекулярний гепарин

НТЕУ – нетромбоеMBOLІЧНІ ускладнення

НФГ – нефракціонований гепарин

ТГВ – тромбоз глибоких вен

ТЕЛА – тромбоеMBOLІЯ легеневої артерії

ТЕУ – тромбоеMBOLІЧНІ ускладнення

ХЛ – холедохолітіаз

УЗКАС – ультразвукове компресійне ангіосканування

УСГ – ультрасонографія

TNF – фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання ЖМ та позапечінкових ЖП вважаються найбільш розповсюдженою хірургічною патологією органів травлення, частота якої має тенденцію до зростання [13, 19, 104, 135]. Холелітіаз є найчастішою причиною доброякісних захворювань гепатобіліарної системи загалом [46]. За оцінками, загальна поширеність жовчнокам'яної хвороби становить 10 – 15 % серед загальної популяції, з деякими відмінностями між країнами. Відтак, ріст захворюваності на цю патологію супроводжується збільшенням її ускладнених форм, зокрема таких, як ГКХ, ХЛ, холангіт, стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки, біліарний панкреатит, які зустрічаються у хворих з частотою 30-45% [137].

ВТЕ – одне з найпоширеніших, складних для виявлення та попередження ускладнень, яке здебільшого перебігає у вигляді ТГВ та ТЕЛА, й нерідко призводить до летального висліду, що підтверджує важливість цієї проблематики. Існуючі дані дозволяють стверджувати, що майже у 25 % населення світу в той чи інший період життя виникають ВТЕ. В умовах багатoproфільного стаціонару ВТЕ виявляють у 15-20 на 1000 пацієнтів [12]. Це є найпоширеніша причина смерті післяопераційних пацієнтів, якій можна запобігти, що виникає у 20% випадків, які не отримують належної профілактики. Виникнення масивної ТЕЛА у 80% пацієнтів призводить до летального висліду, тому летальність при цьому навіть у розвинутих країнах залишається досить високою. У США з 600 тис. пацієнтів з ТЕЛА помирає 200 тис., у Франції з 80 тис. - 20 тис., в Англії від цієї хвороби помирає 0,9% від усіх госпіталізованих хворих, [104, 111, 136, 139, 168, 186]. У 300 хворих на 100 000 населення перенесений раніше венозний тромбоз є причиною утворення трофічних виразок нижніх кінцівок. Після гострого порушення мозкового кровообігу і ортопедичних втручань ТГВ виникає більш, ніж у 50% пацієнтів.

Після хірургічних втручань на органах черевної порожнини та грудної клітки ТГВ виникає у 33% пацієнтів.

Рецидив тромбоемболічних ускладнень впродовж першого року виникає приблизно у 10 % пацієнтів з летальністю близько 20% [112, 167, 179]. Важливо, що наявність цієї супровідної патології значно підвищує 30-денну смертність. Загальні витрати на лікування хронічної венозної недостатності у країнах ЄС щороку сягають 600-900 млн. €, що становить 1-2% загального бюджету охорони здоров'я, а у США – 3 млрд. доларів. Крім того, щорічні витрати на ВТЕ в США становлять десятки мільярдів доларів на рік.

В Україні щорічно реєструють близько 260 випадків ТГВ та їх ускладнень на 100 000 населення з летальністю від ТЕЛА на рівні 20-25% [12, 14, 30, 35, 50, 60, 90, 91]. Доволі частим і складним до лікування вислідом ТГВ будь-якої локалізації є посттромбофлебітичний синдром, який виникає у 29-79 % хворих і призводить до формування трофічних виразок у 300 пацієнтів на 100 000 осіб. [80, 81, 108, 159]. Близько 5 % населення США (6-7 млн.) мають тяжкі прояви цього ускладнення, у тому числі 400-500 тис. з них отримують лікування з приводу трофічних виразок [91, 158, 159, 186].

ВТЕ – це стан, при якому тромби утворюються неналежним чином у венозній системі. Найчастішим їх проявом є виникнення ТГВ, несвоєчасне встановлення діагнозу якого спричиняє високий ризик летального висліду та тривалий перебіг захворювання внаслідок прогресування процесу, ймовірності виникнення ТЕЛА, довготривалого перебігу післятромботичного процесу у 50% спостережень [111, 139, 168, 179, 189]. Частина тромба можуть від'єднатися від ендотелію та потрапити у венозну систему, після чого відокремлений тромб стає емболом. Масивний ембол, мігруючи переважно з системи нижньої порожнистої вени до легеневої артерії, спричиняє оклюзію судин її русла, що проявляється гострою серцево-судинною та легеневою недостатністю. Діагностика ембологенного венозного тромбозу та ТЕЛА, яка не супроводжується тяжкими гемодинамічними розладами, складна з огляду на неспецифічність симптомів. Водночас, раннє виявлення та негайне лікування

пацієнта дають можливість врятувати йому життя і попередити віддалені наслідки захворювання.

ГКХ - це реактивна запальна реакція організму, викликана низкою взаємно-підтримуючих біологічних механізмів, які шляхом створення та вивільнення запальних медіаторів (цитокінів) активують вроджену або набуту імунну систему [1]. Стійка дисрегуляція цих медіаторів призводить до ушкодження тканин. Саме підвищена експресія цитокінів спостерігається у плазмі пацієнтів з ТГВ, що може відігравати важливу роль у запальному ушкодженні ендотеліальних клітин.

Слід пам'ятати, що у пацієнтів з ГКХ ТЕУ виникають після виконання операції або виписки із стаціонару, незважаючи на те, що їх госпіталізують, в основному, за наявності факторів ризику ВТЕ. Відтак, труднощі діагностики, частота й обмежені можливості надання ефективної спеціалізованої медичної допомоги (майже 50 % хворих з масивною ТЕЛА помирають впродовж 30 хв. від моменту її виникнення) свідчать, що основою в боротьбі з цією патологією є профілактика [60, 139].

Слід зауважити, щоб найкраще запобігти й контролювати цю руйнівну патологію, хірурги повинні вміти класифікувати пацієнта за ступенем ризику ТЕУ перед операцією, запровадити відповідні профілактичні заходи, своєчасно діагностувати ознаки післяопераційних ВТЕ та зрозуміти найкращий курс лікування.

Правильний діагноз і своєчасно розпочате лікування забезпечують зниження безпосереднього та раннього ризику ВТЕ. Помилкове встановлення діагнозу зумовлює призначення неадекватного лікування із значними витратами коштів. При застосуванні тільки клінічного обстеження, навіть якщо воно стандартизоване, ймовірність невиявленого ТГВ не перевищує 10%, в той час як ризик помилкового діагнозу становить 70% [9, 139, 186, 197].

Отже, практична значущість проблеми полягає у постійному збільшенні частоти ТЕЛА при різноманітних патологічних станах, зростанням числа ВТЕ після невідкладних операційних втручань [50, 51, 60, 67, 168, 179]. Особливістю

цих станів є безсимптомний їх перебіг, що спостерігається у 80 % випадків, причому статистичні дані враховують в основному масивну ТЕЛА, яка призводить до летального висліді [70, 77, 80, 90, 121, 169, 186].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота є узагальненням наукової роботи кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: “Оптимізація діагностично-лікувальної тактики при госпітальній та позагоспітальній інфекції в ургентній абдомінальній хірургії” (державна реєстрація № 01200U002138), Здобувач є співвиконавцем цих науково-дослідних робіт.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є покращання результатів лікування пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями шляхом диференційованої профілактики венозних тромбозів та емболій за рахунок використання опрацьованої прогностичної моделі визначення ступеня їх ризику.

Завдання дослідження:

1. Виявити ВТЕ у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом шляхом проведення скринінгу методом ультразвукового компресійного ангіосканування вен нижніх кінцівок.
2. Виокремити фактори ризику, які впливають на розвиток ВТЕ у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями.
3. Опрацювати об'єктивізовану прогностичну модель визначення ступеня ризику ВТЕу хворих з гострим калькульозним холециститом на основі встановлених предикторів цих ускладнень.
4. Оптимізувати профілактику венозних тромбозів у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями на основі опрацьованої об'єктивізованої прогностичної моделі ступеня ризику ВТЕ.

Об'єкт дослідження: венозні тромбози та емболії.

Предмет дослідження: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями.

Методи дослідження. Згідно визначених завдань даної роботи нами використано наступні методи дослідження: клінічні (анамнез, оцінка загального стану та тяжкості травми, стан серцево-судинної системи) та лабораторні обстеження (загальний та біохімічний аналіз крові), показники часу зсідання крові (Lee-White), протромбінового індексу, протромбінового часу (Квік, 1960), фібриногену загального (Р.А. Рутберг, 1961), D-димер (метод ІФА), ІЛ - 1 β , ІЛ - 4, TNF, УЗКАС вен нижніх кінцівок, УСГ органів черевної порожнини, ехокардіографія, статистична обробка результатів дослідження (програмне забезпечення RStudio v. 1.1.442 та RCommander v.2.4-4).

Наукова новизна отриманих результатів. Методом регресійного послідовного багатофакторного аналізу Вальда вперше встановлено 9 чинників виникнення ВТЕ у післяопераційному періоді в пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями.

Відтак, на основі цього опрацьовано об'єктивізовану прогностичну модель оцінки ризику венозних тромбозів та емболій, яка виокремлює низький та високий ступінь ризику.

Практичне значення отриманих результатів. В клінічну практику впроваджено об'єктивізовану прогностичну модель оцінки ступеня ризику ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом. Запропонований алгоритм обстеження (УЗКАС вен нижніх кінцівок, моніторинг показників гемостазу) дає змогу діагностувати прихований ТГВ та визначити показання до його лікування.

Особистий внесок здобувача. Мету, завдання та методи обстеження автор визначив разом з науковим керівником, особисто провів літературно-патентний пошук. Наведені в роботі конкретні результати дослідження здобувач отримав особисто. Автор сформував базу даних, провів статистичне опрацювання та узагальнення результатів дослідження,

оформив та написав дисертацію. Самостійно провів відбір пацієнтів та їх обстеження, приймав участь у лікуванні даних пацієнтів. Створив об'єктивізовану прогностичну модель оцінки ступеня ризику ВТЕ у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом, сформував висновки та практичні рекомендації. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, роль автора була провідною, ідеї співавторів не використано.

Апробація результатів дисертації. Результати та положення дисертації викладено на засіданні кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Публікації. За темою дисертації опубліковано п'ять наукових праць у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 163 сторінках друкованого тексту, з яких 122 сторінки займає основний зміст, і складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, з яких 41 кирилицею і 163 латиницею, та додатків. Текст ілюстровано 23 таблицями та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ І ЕМБОЛІЙ У ХІРУРГІЇ ГОСТРОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Проблема венозних тромбозів та емболій в медичній практиці

ВТЕ – одне з найпоширеніших, складних для виявлення та попередження ускладнень, яке здебільшого перебігає у вигляді ТГВ та ТЕЛА, й нерідко призводить до летального вислідку, що підтверджує важливість цієї проблематики. Це є найпоширеніша причина смерті післяопераційних пацієнтів, якій можна запобігти, що виникає у 20% випадків, які не отримують належної профілактики. За оцінками щорічна частота ВТЕ становить від 104 до 183 випадків на 100 000 серед білих європейців. В аналізі набору даних California Discharge, White et al. зазначив, що захворюваність на ВТЕ була вищою серед афроамериканців (138 на 100 000 [95% ДІ: від 132 до 145]), ніж серед білих (103 на 100 000 [95% ДІ від 101 до 105]), латиноамериканців (61 на 100 000) [95% ДІ від 59 до 64]), а також мешканців Азійсько-Тихоокеанських островів (29 на 100 000 [95% ДІ від 27 до 32]). Вік має значний вплив на частоту ВТЕ, оскільки вони рідко зустрічаються у дітей молодше 15 років (щорічна захворюваність < 5 на 100 000). У дорослому віці відбувається поступове підвищення до 60 років, після чого показники різко зростають. Розрахункова щорічна захворюваність серед осіб віком 80 років і більше становить від 450 до 600 на 100 тис. [20, 21, 22, 28, 50, 55, 102, 113, 132, 203]

Захворюваність на ВТЕ серед чоловіків і жінок приблизно схожа. Деякі дослідження констатували трохи більш високу захворюваність серед жінок у репродуктивний період, хоча інші дослідження не відзначили різниці. Серед фізичних осіб віком 60 років і більше, дослідження продемонстрували вищі

показники для чоловіків, тоді як інші відзначили підвищений ризик серед жінок. [1, 2, 33, 105, 110, 121, 167, 190, 200]

ТГВ є різновидом тромба, який утворюється в глибоких венах, як правило, нижніх кінцівок, але може й виникнути в руках та інших частинах тіла. В гострій стадії ТГВ у пацієнтів може розвинути ТЕЛА, яка спричиняє значну летальність. У подальшому, у 23–60% пацієнтів розвивається посттромботичний синдром, який викликає повторне або прогресуюче ураження кінцівок, набряк, рефрактерну виразку шкіри або некроз, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів [11, 55, 83, 85, 107, 118, 202].

Щороку ТГВ виникає у 4,5-9,5 з 10 000 мешканців країн ЄС, зокрема, у Німеччині венозні тромбози реєструють у 1 з 1000 жителів [74, 75, 147, 188]. Епідеміологічні дослідження, проведені у країнах Скандинавії, показали, що в цих країнах щорічно відбувається 160 випадків нових або повторних випадків ТГВ на 100 000 населення [70, 77, 109]. Річний приріст частоти ТГВ приблизно вдвічі перевищує частоту ТЕЛА (45 до 117 на 100 000 проти 29 до 78 на 100 000) [114, 129, 157, 198].

У США щороку прижиттєво виявляють близько 2,5 мільйони випадків ТГВ, який у 650 – 700 тис. пацієнтів призводить до ТЕЛА, що становить 26–28% [121, 140, 144, 157, 166]. Однак, за відсутності врахування пацієнтів з клінічно не діагностованою ТЕЛА, ця кількість насправді є більшою [83, 192]. За оцінками, від 10% до 40% госпіталізованих пацієнтів у США мають ознаки ВТЕ, тоді як серед населення цю патологію діагностують з частотою від 0,1% до 0,2%. Незважаючи на те, що ця розбіжність, ймовірно, має певну помилку у виявленні, до 60% госпіталізованих хірургічних пацієнтів мають помірний або високий ризик ВТЕ [35, 38, 110, 174, 197, 203].

Показники медичної статистики країн ЄС вказують про стабільно високу частоту виникнення венозної тромбоемболічної хвороби, яка включає ТГВ у поєднанні з ТЕЛА, що зустрічається від 1 до 1,6 на 1000 жителів у рік [105, 129, 140, 149, 175, 201]. Так, у Німеччині щороку з ТГВ лікується близько 128 тис. хворих, з яких майже 30 тис. пацієнтів помирає від ТЕЛА [144, 164, 180, 201]. У

Франції щорічно реєструють від 13 тис. до 56 тис. нових випадків ТГВ [98, 198]. Проте, виникнення ТЕЛА у пацієнтів з ТГВ вдається розпізнати клінічно тільки у 10–50 % випадків. За деякими даними, частота виникнення “безсимптомної” ТЕЛА сягає 40–60 % [66, 69, 107, 174, 187, 188]. Ймовірність розвитку ТЕЛА є високою також серед пацієнтів з діагностованим ТГВ та становить 32–45 % [179, 190].

Захворюваність проксимальними ТГВ нижніх кінцівок в Україні становить 160 випадків на 100 000 населення щорічно з частотою виникнення фатальної ТЕЛА – до 50 випадків, якщо орієнтуватись на показники інших країн з урахуванням чисельності населення та кількості хірургічних втручань. ТЕЛА виявляють приблизно у 0,15–0,20 % населення, з яких 10 % щорічно помирає [133, 200]. Основною її причиною вважають ТГВ нижніх кінцівок, який виникає у 40-66 % пацієнтів після хірургічних операцій і у 22-26 % хворих терапевтичного профілю [86, 88, 107, 139, 149, 191]. У 35 % таких пацієнтів спостерігається рецидивуюча форма цього ускладнення з формуванням вираженої хронічної легеневої гіпертензії. Летальність при масивній ТЕЛА сягає в середньому 28 % [94, 113, 145, 155, 167].

Відтак, летальність від ТЕЛА навіть в розвинутих країнах залишається досить високою. У США з 600 тис. пацієнтів з ТЕЛА помирає 200 тис., у Франції з 80 тис. - 20 тис., в Англії від цієї хвороби помирає 0,9 % від усіх госпіталізованих хворих, [1, 2, 4, 88, 93, 159]. Рецидив тромбоемболічних ускладнень впродовж першого року виникає приблизно у 10 % пацієнтів з летальністю близько 20 % [38, 54, 63, 70, 164, 171]. Важливо, що наявність цієї супровідної патології значно підвищує 30-денну смертність. Крім того, щорічні витрати на ВТЕ в США становлять десятки мільярдів доларів. Визнання масштабу проблеми призвело до широкого впровадження періопераційної профілактики як найкращої практики [98, 147, 163, 171, 175, 179, 190].

ВТЕ – це стан, при якому настає патологічне формування тромбів у венозній системі. Частина тромба можуть від’єднатися від ендотелію та потрапити у венозну систему, внаслідок чого настає тромбоемболія і ембол

може обтурувати судинну мережу у певних частинах венозної системи [141, 150].

В 1865 році R. Virchow вперше описав поєднання патологічних факторів, які є основними пусковими механізмами внутрішньосудинного утворення тромбів і відомих, як триада Вірхова, яка здебільшого пояснює патофізіологію ВТЕ [150]. Вона включає в себе зміну властивостей крові (стан гіперкоагуляції), травму стінки судини (ушкодження ендотелію) та сповільнення плинності крові (стаз). У ретроспективних дослідженнях понад 90% пацієнтів із ВТЕ продемонстрували принаймні один із цих факторів. Існує безліч факторів пацієнта, які можуть впливати на один або кілька аспектів триади Вірхова, таким чином підвищуючи ризик ВТЕ та ускладнюючи оцінку індивідуального ризику пацієнта для лікаря. Ці чинники зазвичай поділяють на внутрішні, такі як генетичні аномалії, і зовнішні (або набуті) [22, 25, 150, 191].

Подальший розвиток науки про тромбоутворення показав, що компоненти триади Вірхова не є рівнозначними і значення кожного з них дотепер є предметом дискусії [150, 158]. Для появи ВТЕ необхідне існування хоча б двох з цих ознак. Основними факторами, які спричиняють виникнення ВТЕ, є іммобілізація, травма, хірургічне втручання, інфекція, післяпологовий період, а також вік, ожиріння, злаякісні новоутворення, перенесені в анамнезі тромбози, варикозні зміни вен, дегідратація, гормональна терапія [70, 141, 150, 158]. Ці чинники можна розділити на низького, помірною та високого ризику. Перед впровадженням профілактики ВТЕ необхідно провести ретельну оцінку ризику для пацієнта; як ВТЕ, так і кровотечі, що слід брати до уваги як частину передопераційної оцінки ризику ВТЕ. Усі хірургічні пацієнти знаходяться в групі ризику, оскільки результуючі фізіологічні зміни та запальна реакція можуть впливати на кожен компонент триади Вірхова.

Очевидним є те, що після врахування механізмів гемокоагуляції і гемостазу, тромбоз виникає внаслідок порушення балансу між тромбогенними факторами та захисними реакціями [20, 22, 33, 150, 158, 179, 203].

Захисні механізми включають:

- 1) атромбогенні властивості інтактного ендотелію;
- 2) нейтралізацію активованих факторів коагуляції природними інгібіторами;
- 3) вимивання та розведення активованих факторів коагуляції або переривання агрегації тромбоцитів плином крові;
- 4) функцію фібринолітичної системи;
- 5) інактивацію активованих факторів коагуляції печінкою.

Ключовими моментами внаслідок аналізу перелічених механізмів в ініціації тромбозу є фактори, які поділяють на вроджені та набуті. Венозний тромбоз є доволі динамічним процесом, який проходить певний цикл розвитку, від характеру якого залежать функціональні можливості ушкодженої кінцівки, прогноз працездатності, а інколи й життя пацієнта [95, 102, 141, 148, 150, 158, 191].

За відсутності лікування можливі наступні варіанти ТГВ:

- 1) спонтанний лізис тромба;
- 2) прогресування процесу тромбоутворення з розповсюдженням тромбозу у проксимальному та/чи дистальному напрямку;
- 3) відрив тромба або його частини та міграція за плином крові, яка завершується емболією судин малого кола кровообігу;
- 4) організація тромботичних мас з наступною реканалізацією ураженої вени або формуванням стійкої її оклюзії;
- 5) рецидив тромбозу у тому чи іншому судинному регіоні.

Групи внутрішніх та зовнішніх факторів формують стан виникнення ВТЕ в оперованих пацієнтів [114, 141, 150, 158, 191]. До першої групи належать спадкові та набуті (вторинні) тромбофілічні стани. Вроджену схильність до тромбоутворення спостерігають досить рідко, але вона повинна бути прийнята до уваги у пацієнтів, які мали епізод тромбозу за відсутності провокуючих факторів до 40 років, повторний ТГВ і відповідний сімейний анамнез. Частота вродженої тромбофілії у хворих з ТГВ складає приблизно 8 %. Крім того, схильність до ТГВ має місце при окремих набутих гематологічних порушеннях,

таких як антифосфоліпідний синдром і мієлопроліферативні захворювання [102, 110, 129, 155, 192, 200, 202].

Загалом, ступінь ризику ВТЕ залежить від низки факторів, серед яких виділяють характер лікування, тип анестезії, тривалість ліжкового режиму до і після операції, рівень дегідратації, наявність гнійно-септичних ускладнень, дихальної та серцевої недостатності [4, 8, 26, 48, 95, 133, 144, 149, 167].

Відтак, першочергове значення у виникненні ВТЕ мають порушення як у зсідальній й протизсідальній, так і фібринолітичній системах. Формування тромба у венах обумовлене дизбалансом зазначених систем. Встановлено також, що фактори тріади Вірхова по-різному впливають у хворих з ТГВ. Значення структурних змін у венозній стінці залишається дискутабельною за винятком випадків очевидного ушкодження її при травмі, виконання ендопротезування кульшового суглоба або при механічному впливі венозного катетера. Отримано переконливі докази того, що у тромбогенезі провідну роль відіграють макро- та мікроскопічні ушкодження ендотелію венозних судин [33, 54, 71, 175, 180, 201]. З іншого боку, для виникнення ТГВ більш важливе значення має біологічне ушкодження ендотелію вени. В умовах фізіологічної норми ендотелій вен є атромбогенним, оскільки він продукує ряд речовин, які перешкоджають тромбоутворенню, до яких відносять простагландин E₂, тромбомодулін, t-PA і глікозаміногліканові кофактори антитромбіну. При появі умов, що сприяють тромбоутворенню, ендотелій стає тромбогенним за рахунок продукції тканинного фактора коагуляції, фактора Віллебранда та фібронектину [8, 11, 114, 197].

Саме уповільнення кровоплину або його зупинка не призводять до тромбоутворення, незважаючи на те, що більшість венозних тромбозів виникає в ділянках низької його швидкості, якщо концентрація факторів коагуляції знаходиться на стабільно низькому рівні. Перед коагуляцією внаслідок припинення кровоплину завжди полегшується адгезія лейкоцитів і виникає гіпоксія клітин ендотелію. Найважливіша роль цього чинника полягає у створенні умов для накопичення активованих факторів коагуляції в ділянках

вен, сприятливих для тромбоутворення [21, 25, 35, 54, 71, 118, 145, 192]. Отже, припинення кровоплину може бути фактором, що сприяє запуску інших реакцій, які необхідні для виникнення тромба. Порушення рівноваги з боку системи коагуляції є не менш важливим чинником, що діє при гострих ТГВ. Порушення динамічної рівноваги між активаторами та інгібіторами зсідання з одного боку, та фібринолізу – з іншого на певних ділянках вени зазвичай призводить до формування тромба. Як правило, передтромботичний стан є результатом надмірної активації системи гемостазу. Для оцінки стану зсідальної системи доцільно визначати побічні продукти, які утворюються у процесі реакції активації тромбіну: фрагменти протромбіну (1+2), фібрино-пептид А і комплекс тромбін-антитромбін [191]. Згідно сучасним уявленням про формування тромба, спочатку зміни відбуваються у внутрішньому шарі – інтимі венозної судини, утвореного клітинами ендотелію. В результаті ушкодження цих клітин з'являються місця субендотеліального шару, непокриті ендотелієм, які сформовані волокнами колагену. У цих ділянках осідають циркулюючі в крові тромбоцити і починається їх адгезія. Реакція адгезії прискорюється під впливом фактора Віллебранда за участю аденозинфосфату, фібриногену і тромбоксану А₂. Останній спричиняє зміну структури комплексів глікопротеїнів ІІb – ІІІa тромбоцитів, що призводить після їх адгезії до формування згустка, який містить фібрин і тромбоцити [141, 191].

Утворення фібрину є складним процесом, у якому беруть участь відомі фактори зсідання крові. Розрізняють ендогенний та екзогенний шляхи активації цього процесу. Ендогенний шлях полягає в активації протеїнів-факторів зсідання крові в умовах їх контакту зі структурними елементами субендотеліального шару стінки вени. До таких протеїнів відносять XI і XII фактори, тканинний тромбопластин, фактори зсідання крові V, VIII, X, а також прекалікρείн та високомолекулярні кініногени. Екзогенний шлях починається з моменту вивільнення тканинного тромбопластину в результаті ушкодження стінки судини під час операції або травми. Різноманітні реакції, якими супроводжуються обидва шляхи, призводять до перетворення протромбіну в

тромбін, а потім фібриногену у фібрин. Паралельно системі зсідання крові функціонує протизсідальна система, яка складається з TFPI, протеїну С, протеїну S, активованого протеїну С, антитромбіну III. Перетворення неактивного плазміногену в активний плазмін настає тільки за участі активаторів, особливо t-PA. Крім цього, фактор XII непрямым чином індукує активацію фібринолітичної системи [150, 191]. Механізм дії антитромбіну III полягає в активації фактора Ха [141, 150]. Протеїн стримує активацію фактора V, а протеїн С є кофактором, який впливає на швидкість цієї реакції. Разом з тим, у деяких пацієнтів виявлено резистентність до активованого протеїну С. Вважають, що у 95 % випадків зниження чутливості до активованого протеїну С зумовлене точковою мутацією (заміною аргініну на глютамін в структурі нуклеотиду) в гені фактора V зсідання крові. Порушення у зсідальній системі, викликане зазначеною мутацією, призводить до підвищення активності системи гемостазу. Стан гіперкоагуляції при ТГВ пов'язують також з мутацією 20210 в гені фактора II (протромбіну) [158, 191].

З іншого боку, стримуючу дію надає також фібринолітична система, активація якої відбувається шляхом перетворення плазміногену в плазмін. Останній здійснює гідроліз фібрину, який утворюється з фібриногену під дією фактора V і фактора VII зсідання крові [191]. Важливу роль у контролі за системою гемостазу відіграють інгібітори фібринолітичної системи. До них належить антиплазмін, який чинить протидію плазміну, а також інгібітор активатора плазміногену PAI-1, який діє на тканинний активатор плазміногену t-PA [158]. Внаслідок зазначених порушень рівноваги між зсіданням, з одного боку, і протизсідальною та фібринолітичною системами – з іншого, а також ушкодження ендотелію і уповільнення кровоплину у венозному руслі, утворюється згусток фібрину. Останній перетворюється у “змішаний” тромб, в якому розрізняють “голівку” і “хвіст”. “Голівка” тромба має переважно білий колір, складається з тромбоцитів і лейкоцитів, та контактує з внутрішньою поверхнею судини. “Хвіст” тромба відрізняється від “голівки” червоним кольором і є згустком фібрину, який містить еритроцити. Під дією

фактора XIII (фібринази) тромб спочатку стабілізується, потім (в природних умовах) відбувається його ретракція, а також гуморальний і клітинний лізис. Водночас, тривають процеси сполучнотканинної організації та реканалізації. У результаті відбувається реканалізація тромбованого сегмента вени, проте на цій же ділянці судини можливий рецидив тромбозу. Тому при гістологічному дослідженні поряд зі “старим” тромбом нерідко можна виявити “свіжі” згустки фібрину [98, 141, 158, 191].

Необхідно наголосити, що первинне ушкодження ендотелію венозної судини є основним пусковим механізмом тромбоутворення. Інтактний ендотелій володіє високим антитромботичним потенціалом і тому в нормі кров не зсідается у просвіті вени [141, 150]. Але в умовах гіпоксії, дії ендотоксинів і специфічних антитіл відбувається порушення зв'язків між ендотеліальними клітинами. Це призводить до активації і адгезії тромбоцитів у зоні ушкодження ендотелію і запуску контактної фази коагуляції [158]. Виникнення тромбозу сприяє уповільненню кровоплину у венах нижніх кінцівок. Особливо часто тромбоз розвивається при тривалому перебуванні пацієнта на ліжковому режимі, після операцій, тривалій іммобілізації нижньої кінцівки (гіпсова пов'язка, металоостеосинтез), при вираженій серцево-судинній недостатності [50, 54, 76, 109, 113, 133, 149]. Сповільнення кровоплину при варикозній хворобі є суттєвою передумовою для тромбоутворення [2, 22, 83, 110, 166].

Як було зазначено вище, важливим пусковим механізмом тромбоутворення є зміна гуморальних і клітинних компонентів крові. Причинами гіперкоагуляції можуть бути підвищена активність тромбоцитів, факторів зсідання, а також зменшена активність фібринолітичної системи. Деякі хронічні захворювання супроводжуються підвищенням активності системи зсідання крові. Відзначено також зменшення концентрації інгібіторів зсідання крові при проведенні гормональної контрацепції, що призводить до підвищення ризику тромбозу в 3-4 рази порівняно з нормою [158, 173, 191].

За останній час активно проводять дослідження для виявлення пацієнтів з ТГВ і тромбофілією [11, 21, 48, 50, 109, 147, 198]. Ризик виникнення ТГВ при

дефіциті антитромбіну III підвищується у 5 разів, дефіцит протеїну С – у 7 разів, при резистентності до активованого протеїну С – у 3-7 разів, мутації гена протромбіну – у 2,8 рази, при гіпергомоцистеїнемії – у 2-3 рази. Подальші дослідження дозволили виявити низку набутих тромбофілій, при яких у крові пацієнтів присутні вовчаковий антикоагулянт і антикардіоліпінові антитіла. Окрім зазначених тромбофілій, виявлено порушення фібринолітичної системи, з якими пов'язаний ризик розвитку ТГВ. До них належать дефіцит фактора зсідання XII, зменшення концентрації тканинного t-PA, підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену PAI-1, підвищення вмісту в плазмі багатого гістидином глікопротеїну, дисфібриногенемія [20, 180].

Дані про основні види тромбофілій не тільки розширили знання лікарів різних спеціальностей про патогенез ТГВ, але і дали можливість розробити диференційовану тактику лікування пацієнтів з цим захворюванням [144, 147, 157, 161, 191].

В ряді випадків післяопераційні ВТЕ безпосередньо пов'язані з розвитком ДВЗ-синдрому [3, 5, 30, 128, 195]. Його профілактика потребує проведення адекватної трансфузійної терапії у період хірургічного втручання, а також виконання лабораторних тестів з метою раннього виявлення і своєчасного ефективного лікування [9, 10, 12, 128, 131, 176].

Фактори ризику, які потенціюють розвиток венозного тромбозу, поділяють на [33, 35, 83, 141, 150]:

- вторинні, обумовлені стазом: іммобілізація (після операції), ожиріння, серцева недостатність, інсульт, зневоднення, справжня поліцитемія, вагітність, постінфарктний стан, варикозне розширення вен нижніх кінцівок;
- вторинні, обумовлені активацією зсідання крові: велике хірургічне втручання більше 60 хв., тяжка травма, злоякісні захворювання, вагітність та післяпологовий період, пероральні контрацептивні засоби, естрогенотерапія, нефротичний синдром;
- вторинні, обумовлені порушенням тромбоцитів: тромбоцитоз, гіперреактивні тромбоцити;

- вторинні, обумовлені різноманітними факторами: вік, сепсис, високий рівень фібриногену, високий рівень фактора VII;
- вторинні, обумовлені спадковими порушеннями гемостазу: дефіцит антитромбіну III, дефіцит кофактора гепарину II, аномальний фібриноген та плазіноген, аномальний тромбомодулін, високий рівень глікопротеїну, гіпергомоцистеїнемія.

Процес зсідання крові, який призводить до утворення тромбів, запускається при ушкодженні судин або тканин в організмі. До складу тромба входить фібрин, який скріплює його компоненти між собою та утримує у місці утворення. Тромби утворюються всередині судин при наявності сприятливих факторів – ушкодження інтими судин різноманітними ендогенними та екзогенними факторами або антитілами, порушення локальної гемодинаміки (застій крові, наявність турбулентних потоків). Фібрин утворюється з фібриногену, який вільно циркулює в крові, під дією ферменту тромбіну. Під дією тромбіну також активується фактор XIII зсідання крові, який об'єднує між собою волокна фібрину. Під впливом утворення фібрину активується фібринолітична система у вигляді основного фермента фібринолізу – плазіну, що призводить до активації лізису фібрину та РФМК. При надмірній активності фібринолізу ймовірний також лізис фібриногену. На відміну від кінцевих продуктів розщеплення фібриногену, які представлені у вигляді окремих фрагментів D і E, продукти розщеплення фібрину представляють собою значно більші фрагменти молекули і включають у себе по два фрагменти D та один фрагмент E (їх називають доменами), тому, що плазіне може розщепити ковалентний зв'язок між D-доменами [151].

D-димери – це кінцеві продукти протеолізу фібрину, який з'єднується з фактором XIII. Різноманітні D-димер-тести мають різну чутливість, тому слід використовувати показники, які застосовані у проспективних дослідженнях. Чутливість SimpliRED[®] та латексних підсилених фотометричних імунних тестів становить майже 95 %, ручних латексаглютинаційних – дещо нижча.

Підвищений рівень D-димерів визначають при нетромботичних захворюваннях і станах (операція, кровотеча, травма, пухлина, запальні стани, вагітність), отже, їх специфічність у діагностиці ВТЕ знижується [80, 183, 184].

Взаємозв'язку показників D-димер-тесту з тривалістю існування симптомів і можливістю початку антикоагулянтної терапії нема. Більшу діагностичну цінність мають D-димер-тести для виключення рецидиву ТГВ, ніж для його першого прояву, оскільки результати морфологічних і гемодинамічних досліджень часто неоднозначні. Майже у 15% пацієнтів наприкінці вторинної профілактики ТГВ або після її завершення виявляють підвищений вміст D-димерів; відповідно, у них більший ризик виникнення рецидиву тромбоутворення. Клінічна цінність цього факту не встановлена. D-димер-тест може допомогти виключити діагноз ТГВ, причому, чим чутливіший тест, тим менша кількість додаткових заходів потрібна для цього. Рекомендовано поєднувати клінічну ймовірність ТГВ з даними D-димер-тесту [183, 184].

D-димери переважно з'являються при активації системи зсідання [80, 183].

D-димери можуть підвищуватися у наступних випадках:

1. Непатологічні стани:

- ✓ паління
- ✓ похилий та старечий вік
- ✓ післяопераційний період
- ✓ інвазійні маніпуляції (зокрема встановлення периферичного внутрішньовенного катетера).

2. Патологічні стани:

- ✓ травма
- ✓ преекламсія
- ✓ злоякісні пухлини
- ✓ інфекційні процеси
- ✓ ДВЗ-синдром

- ✓ артерійні та венозні тромбоемболії
- ✓ фібриляція передсердь
- ✓ коронарний синдром
- ✓ шлунково-кишкові кровотечі

При ТЕЛА визначення D-димерів має високу чутливість (96-99 %), проте низьку специфічність (не більше 50 %). Цей метод дослідження має високу негативну діагностичну цінність при ТЕЛА, тобто дає змогу вірогідно виключити її у пацієнта при нормальному вмісті D-димерів. Визначення D-димерів показано пацієнтам із низьким або середнім ризиком ТЕЛА як скринінговий метод обстеження, який дозволяє виключити діагноз ТЕЛА. Високий рівень D-димерів у кардіологічних хворих може також служити маркером високого ризику ТЕЛА (у пацієнтів без ознак тромбозу) як предиктора ВТЕ при фібриляції передсердь, як передвісника появи кардіогенного шоку і аритмій у хворих на інфаркт міокарду та маркером декомпенсації при серцевій недостатності. Діагностична цінність обстеження на D-димери знижується після початку антикоагулянтної терапії (як прямими, так і непрямими антикоагулянтами); при епізоді тромбозу, який відбувся понад 14 днів тому; при малих розмірах тромба; при тривалому зберіганні зразків плазми (понад 6 діб) та при зниженні фібринолітичної активності за рахунок дефіциту тканинного активатора плазміногену або високого рівня інгібітора активатора плазміногену [80, 158, 184, 191]. Таким чином, метод придатний здебільшого для виключення діагнозу ТГВ, ніж для його встановлення (на основі високої чутливості і, тим самим, високої позитивної оцінки).

Форми ТГВ є наступними [11, 20, 54, 60, 127, 180, 191]:

1) дистальний – зустрічається найчастіше; уражає передню та задню великогомілкові та малогомілкові вени; переважно перебігає безсимптомно і зникає спонтанно; пов'язаний з малим ризиком клінічно значимої ТЕЛА, але може поширюватись на проксимальні вени;

2) проксимальний – уражає підколінні, клубові, стегнові і нижню порожнисту вени; зазвичай з клінічними проявами, створює високу загрозу масивної ТЕЛА; іноді з огляду на особливу тактику вирізняють клубово-стегову форму;

3) болючий набряк – гостра форма венозного тромбозу більшості вен, по яких кров відтікає від кінцівки; клінічна картина перебігає з інтенсивними болями і масивним набряком:

- болючий білий набряк – масивний набряк, спазм артеріол шкіри і сповільнення капілярного кровоплину;

- болючий ціанотичний набряк – найтяжча форма, з високим ризиком гангрені кінцівки або смерті; обтурація практично усіх вен, що призводить до значного зростання венозного тиску, утруднення припливу крові до переповненого русла, як наслідок, гіпоксії тканин.

ТГВ часто протікає безсимптомно або з мінімальною симптоматикою. Пацієнт може під час ходьби відчувати біль у гомілці, виникає набряк її або цілої кінцівки. У випадку одностороннього тромбозу різниця становить ≥ 2 см. Пальпаторно підвищена чутливість або болючість при стисканні, іноді з болем кінцівки у стані спокою; рідко – симптом Хоманса (біль у гомілці при пасивному тильному згинанні стопи); потепління кінцівки; розширення поверхневих вен, яке зберігається при підйомі кінцівки під кутом 45° ; субфебрилітет, іноді – гарячка (як результат запалення тканин навколо тромбованої вени). При болючому білому набряку шкіра кінцівки має біле забарвлення. При болючому ціанотичному набряку виникає масивний набряк і сильний біль у спокої, а в подальшому, при розвитку некрозу – чорного кольору [9, 15, 114, 150, 195, 199].

Тромби у глибоких венах можуть підлягати фрагментації і стати емболами, які з плином крові потрапляють у легеневий кровообіг:

1) свіжий тромб у глибокій вені може відірватись від стінки судини або фрагментуватись і, доходячи до легень, спричинити ТЕЛА; при наявності недиагностованого та нелікованого ТГВ може бути довготривала ТЕЛА

дрібними фрагментами тромба, яку часто помилково діагностують, як пневмонію чи бронхіальну астму;

2) гостре порушення мозкового кровообігу або периферична емболія внаслідок перехресної емболії, якщо функціонує шунт між правим і лівим передсердям (напр., відкритий овальний отвір);

3) посттромбофлебітичний синдром та легенева гіпертензія; у 2/3 пацієнтів, пролікованих з приводу ТГВ, розвивається організація тромба і часткова реканалізація судини (лише у 1/3 виникає спонтанний тромболізис).

Вислід венозного тромбозу багато в чому залежить від характеру та ефективності проведених лікувальних і профілактичних заходів. Висока розповсюдженість та відсутність тенденції до зниження частоти венозного тромбозу і ТЕЛА пов'язані із зростаючим числом операційних втручань та розширенням їх обсягу, незважаючи на проведення програми профілактики ВТЕ. Помітну роль відіграють такі фактори, як зростання серед населення числа осіб старших вікових груп, гіподинамія, а також недотримання заходів профілактики ВТЕ лікарями стаціонарів і поліклінік [28, 48, 83, 110, 200, 204]. Із зростанням віку значно знижується мобільність пацієнта, більш вираженими стають порушення кровоплину і венозний стаз, зменшуються еластичність та тонус судинної стінки за рахунок структурних змін, що посилює тромбогенну ділятацію вен, яка прогресує. Функціональні зміни в системі гемостазу обумовлюють розвиток “передтромботичного” стану, який проявляється підвищенням зсідання та зниженням фібринолізу [44, 121, 155, 158, 191, 202].

ВТЕ характеризуються складністю діагностики і лікування, та високою летальністю. Водночас, ВТЕ на сьогодні вважають проблемою, яка найбільше з усіх піддається профілактиці, тому основним питанням залишається оцінка ризику виникнення, а відтак – диференційованого підходу до цього.

Практична значущість проблеми полягає у постійному збільшенні частоти ТЕЛА при різноманітних патологічних станах, зростанням числа ВТЕ після невідкладних операційних втручань [25, 26, 28, 73, 97]. Особливістю цих станів є безсимптомний їх перебіг, що спостерігається у 80 % випадків,

причому статистичні дані враховують в основному масивну ТЕЛА, яка призводить до летального висліді [4, 8, 35, 77, 107, 145, 179].

Важливою передумовою попередження розвитку ВТЕ є визначення ступеня ризику розвитку останніх під час операційних втручань. Існує багато класифікацій, які розподіляють пацієнтів відповідно до ризику виникнення ВТЕ у післяопераційному періоді.

Найбільш поширеною стосовно вищевказаних ускладнень є шкала J.Саріні, за якою ризик ступеня виникнення їх у оперованих поділяють на [58] :

1) низький (дистальний ТГВ – 2%, проксимальний ТГВ – 0,4%, клінічно ТЕЛА – 0,2%, летальність внаслідок ТЕЛА – 0,002 %) – малі операційні втручання у пацієнтів віком до 40 років без наявності додаткових факторів ризику;

2) середній (дистальний ТГВ – 10-20%, проксимальний ТГВ – 2-4%, клінічно ТЕЛА – 1-2%, летальність внаслідок ТЕЛА – 0,1-0,4 %) – малі операційні втручання у пацієнтів із наявними додатковими факторами ризику; малі операційні втручання у пацієнтів віком 40-60 років без додаткових факторів ризику; великі операційні втручання у пацієнтів віком від 40 років без наявних додаткових факторів ризику;

3) високий (дистальний ТГВ – 20-40%, проксимальний ТГВ – 4-8%, клінічно ТЕЛА – 2-4%; летальність внаслідок ТЕЛА – 0,4-1,0 %) – малі операційні втручання у пацієнтів віком від 60 років або з наявними факторами ризику; великі операційні втручання у пацієнтів віком до 40 років або з наявними додатковими факторами ризику.

При стратифікації ризику виникнення ВТЕ застосовують механічні (еластичне бинтування, колготи з градуйованою компресією, переміжна пневматична компресія) та фармакологічні (фондапарин, НФГ, НМГ, аспірин) засоби профілактики пацієнтів загально хірургічного профілю, які детально згруповані на основі рекомендацій АССР9 [9, 32, 128, 160, 195, 204]:

а) при низькому ступені ризику спеціальних засобів профілактики в більшості випадків не застосовують; рекомендована рання мобілізація пацієнтів;

б) при середньому ступені ризику слід використовувати НФГ, НМГ, колготи з градуйованою компресією або переміжну пневматичну компресію;

в) при високому ступені ризику слід використовувати НФГ або НМГ у комбінації із колготами з градуйованою компресією чи переміжною пневматичною компресією.

Було запропоновано кілька періопераційних прогностичних моделей для оцінки ризику. Їх можна розділити на якісні та кількісні моделі оцінки ризику. Якісні варіанти використовують фактори ризику для класифікації пацієнтів у широкі категорії ризику, які потім використовують для інформування періопераційних профілактичних схем. Вони визначають категорії високого, помірною та низького ризику для факторів пацієнтапацієнтів однієї з цих категорій ризику, що пов'язано з рекомендованими профілактичними заходами. Кількісні моделі призначають значення кожному різному фактору ризику, щоб створити точну систему оцінки, яка прогнозує ризик післяопераційної ВТЕ для кожного пацієнта та ґрунтує рекомендації щодо його лікування [141, 150].

Модель J.Carpini підтверджена зовні; це найбільш використовувана кількісна модель у хірургічних умовах, яка призначає зважені значення кожному фактору ризику тромбоутворення. Моделі Rogers, IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) отримані емпіричним шляхом і не перевірялися зовні. Як кількісні, так і якісні показники МОР повинні бути зважені з ризиком періопераційної кровотечі у пацієнта, і це оцінюється хірургом на основі інтраопераційної крововтрати та гемостазу разом із сприяючими факторами, такими як нещодавня шлунково-кишкова або внутрішньочерепна кровотеча або гематологічні аномалії (кровоточивий діатез, тромбоцитопенія тощо).

Всі пацієнти повинні пройти немедикаментні профілактичні заходи, такі як ранню та часту рухову активність, а також механічну профілактику, оскільки зменшується ризик післяопераційного ТГВ на 50% у госпіталізованих завдяки зменшенню венозного стазу. Стаціонарна фармакологічна профілактика ТГВ включає підшкірні ін'єкції НФГ або НМГ, хоча час від часу використовуються аспірин і непрямі інгібітори фактора Ха, зазвичай під час підготовки до виписки. НФГ надають перевагу пацієнтам із хронічною хворобою нирок через його швидку зворотність і відсутність біоаккумуляції, хоча було показано, що НМГ дещо знижує ризик післяопераційної кровотечі. Крім того, НМГ вводять кожні 12 годин, тоді як НФГ вводять кожні 8 годин, що може бути чинником прихильності пацієнта.

В плані діагностики післяопераційної ВТЕ зрозуміло, що підозріння їх виникнення у післяопераційному періоді повинне бути високим. Наявність симптомів болю в грудях, задишки, набряків ніг, змін шкіри та болю в ногах – усе це свідчить про ВТЕ; однак диференційний діагноз є широким і повинен бути підтверджений за допомогою візуалізаційних методів дослідження. Післяопераційний ТГВ зазвичай протікає безсимптомно, і симптоми ТЕЛА можуть бути його першою ознакою. Модифікований бал Веллса для ТГВ можна використовувати для прогнозування ймовірності перед тестом. Справжнім золотим стандартом діагностики ТГВ є контрастна венографія, але частіше її діагностують за допомогою дуплексних ультрасонографічних досліджень із чутливістю та специфічністю понад 90%. Роздільна здатність ультразвуку може бути обмежена ожирінням, набряком тканин або непереносимістю пацієнтом компресії зонда. Тромбоз тазових вен не діагностується за допомогою ультрасонографії нижніх кінцівок, і його слід запідозрити у випадках, коли виникає ТЕЛА, а остання не виявляє ТГВ нижніх кінцівок. Додаткові візуалізаційні дослідження включають венозну фазово-контрастну комп'ютерну томографію або МРТ, залежно від супровідної патології пацієнта. Клінічні предиктори ризику ТЕЛА включають бали Уеллса та Женеві. КТ-ангіографія органів грудної клітини є золотим

стандартом діагностики післяопераційної ТЕЛА. Якщо пацієнту протипоказане довенне контрастування, можна провести вентиляційно-перфузійне сцинтиграфічне перфузійне сканування або МРТ легеневої ангіографію; обидва тести є високочутливими, але мають меншу специфічність, ніж КТ-ангіографія, яка має чутливість 83% і специфічність 96%. Тяжкі, нестабільні пацієнти з високим підозрінням на ТЕЛА можуть пройти емпіричне лікування. Крім того, таким пацієнтам можна поставити діагноз за допомогою трансторакальної або трансезофагеальної ехокардіографії, яка швидше невиявить емболічний матеріал, але виявить гіпертензію правої половини серця, характерну для масивної або субмасивної ТЕЛА. Також можна використовувати звичайну ангіографію, яка має переваги як для діагностики, так і для лікування ТГВ і ТЕЛА, та може використовуватися в окремих клінічних сценаріях.

Незважаючи на численні багатоцентрові рандомізовані дослідження, видання дев'яти рекомендацій АССР [141, 158, 191], прийняття Українського національного консенсусу, стандартів профілактики тромбоемболічних ускладнень в хірургії [4, 8, 21, 22, 26, 38], проблема зменшення частоти ВТЕ у світі в цілому та Україні зокрема досі далека від вирішення.

Слід враховувати, що матеріальні та моральні втрати від тривалого й не завжди успішного лікування хронічної венозної недостатності і післяемболічної легеневої гіпертензії, інвалідизація пацієнтів, значне зниження їх соціальної активності та рівня якості життя є суттєвими [77, 83, 109, 166, 203]. Економічні затрати на діагностику та лікування ВТЕ мають стійку тенденцію до збільшення у всьому світі.

Класичне твердження про те, що будь-яка профілактика є легшою ніж лікування у повному розумінні відноситься до післяопераційних ВТЕ, враховуючи їх широке розповсюдження, можливі тяжкі наслідки, економічну та соціальну значущість [3, 5, 6, 117, 123, 199].

1.2 Венозні тромбози та емболії у хірургії гострого калькульозного холециститу і його ускладнень

Захворювання ЖМ та позапечінкових ЖП вважаються найбільш розповсюдженою хірургічною патологією органів травлення, частота якої має тенденцію до зростання [33, 42, 61, 100, 120]. Ріст захворюваності на жовчно-кам'яну хворобу супроводжується збільшенням її ускладнених форм, зокрема таких, як гострий холецистит, ХЛ, холангіт, стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки, біліарний панкреатит, які зустрічаються у хворих з частотою 30-45% [152, 156, 205].

Холелітіаз є найчастішою причиною доброякісних захворювань гепатобіліарної системи в загальній популяції [33, 37]. Близько 10-15% чоловіків і 20–25% жінок мають конкременти у жовчних шляхах [42, 99, 125]. За оцінками, загальна поширеність жовчнокам'яної хвороби становить 10 – 15% серед загальної популяції, з деякими відмінностями між країнами. Від 20 до 40% пацієнтів з цією патологією розвиваються ускладнення, пов'язані з нею, із захворюваністю 1 – 3% на рік; ГКХ є першим клінічним проявом 10–15% випадків [42, 61, 90, 120, 126, 156].

ГКХ є другим джерелом ускладненої інтраабдомінальної інфекції (18,5%) згідно з дослідженням оцінки складних інтраабдомінальних інфекцій Всесвітнього товариства невідкладної хірургії [33, 34, 119]. Ризик ускладнень, таких як біліарний панкреатит і ХЛ, становить від 1% до 4% на рік. Крім того, визнано, що у пацієнтів з симптомним холецистолітіазом ГКХ розвивається частіше, ніж при їх безсимптомному аналозі, тим самим фактично підвищуючи ризик ускладнень у п'ять разів (тобто на 20%) [37, 106, 194].

ГКХ є найпоширенішим ускладненням холецистолітіазу, на нього припадає від 14% до 30% холецистектомій, виконаних у багатьох країнах [4]. Захворювання може бути діагностовано будь-якого ступеня тяжкості, включаючи запалення стінок, місцеві ускладнення та системну дисфункцію

органів. Крім того, ускладнені варіанти захворювання збільшуються з віком, особливо між 70 і 75 роками [91, 92, 186, 193].

Холецистектомія є найпоширенішим лікувальним підходом до ГКХ і вважається стандартом лікування жовчнокам'яної хвороби для більшості пацієнтів. Однак, враховуючи неоднорідність клінічних сценаріїв, варіабельність лікарняних закладів і наявність досвіду, лікування пацієнтів із болем у правому верхньому квадранті живота може відрізнитися.

У 2016 році Всесвітнє товариство невідкладної хірургії (WSES) опублікувало перше видання своїх настанов щодо ГКХ, в якому представлено інші діагностичні та лікувальні алгоритми, порівняно з Токійськими настановами (TG18) [53, 152]. Зокрема, прямий зв'язок між діагностичними критеріями ГКХ, класифікацією тяжкості та лікувальними показаннями, описаними в TG18, обмежений відсутністю якісних доказів. Підхід у рекомендаціях WSES полягає у спрощенні початкового лікування пацієнтів із підозрінням на ГКХ.

Огляд літератури, обговорення відповідних доказів і заяви, зроблені під час консенсусної конференції (CC), що відбулася в Єрусалимі в 2015 році (третьій міжнародний конгрес WSES), підтримали хірургічне втручання як золотий стандарт лікування для всіх пацієнтів з ГКХ, за двома винятками: які відмовляються від хірургічного втручання, і пацієнтів, для яких хірургічне втручання вважалось б «дуже високим ризиком», хоча чіткого консенсусу щодо цього другого питання не було досягнуто. Крім того, Рекомендації WSES щодо ГКХ від 2016 року включали обговорення неясних питань, таких як діагностика, оцінка хірургічного ризику та відповідне лікування асоційованих каменів загальної жовчної протоки.

У 2017 році WSES приєднався до Італійського товариства геріатричної хірургії під час симпозіуму щодо лікування ГКХ у людей похилого віку з метою дослідження цієї підгрупи пацієнтів, які характеризуються «дуже високим ризиком» для хірургічного втручання. Не було згоди на підтримку хірургічного лікування ГКХ у людей похилого віку та розгляду похилого віку

як протипоказання для операції. Автори виявили суттєву відсутність якісних досліджень на цю тему [152].

З моменту публікації Рекомендацій WSES 2016 року та TG18 лікування пацієнтів високого ризику з ГКХ досліджувалося в рандомізованому контрольованому дослідженні, відомому як дослідження CHOCOLATE [152]. Відтак, порівняли холецистектомію з черезшкірним катетерним дренажем у хірургічних пацієнтів високого ризику. Ця дослідницька група разом з іншими експертами внесла свій внесок у це видання настанов WSES щодо ГКХ.

ГКХ - це гостре запалення ЖМ, яке зазвичай викликано обструкцією відтоку жовчі, що призводить до розтягнення його стінки, набряку, який прогресує до ішемії, некрозу та перфорації [81, 82, 92, 124, 193]. Ця обструкція викликає внутрішньопросвітний тиск усередині ЖМ і ініціює гостру запальну реакцію [33, 37, 53, 82]. Тяжкі наслідки гострого холецистити, такі як гангрена, гнійні ускладнення або перфорація ЖМ може статися в випадках запізнілої діагностики та, як наслідок, показники летальності коливаються від 1,6% до 4,5% [34, 37, 42].

Окрім вищевказаного, ГКХ - це реактивна запальна реакція організму, викликана низкою взаємопідтримуючих біологічних механізмів, які шляхом створення та вивільнення запальних медіаторів (цитокінів) активують вроджену або набуту імунну систему [16, 40].

Цитокіни - малі, низькомолекулярні неструктурні пептиди та білки, які регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи виживання клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на патологічні дії. Вони утворюються не лише імунними клітинами та безпосередньо пов'язані з ушкодженням клітин.

Цитокіни зазвичай класифікують на такі дві групи: прозапальні, які забезпечують мобілізацію запальної відповіді, наприклад ІЛ-1 β , -2, -6, -8, TNF- α , інтерферон γ та протизапальні, які обмежують розвиток запалення,

наприклад ІЛ-4, -10, -TGF β [64, 103, 136]. Прозапальні цитокіни характеризуються як локальними так і системними ефектами. Початковий локальний ефект характеризується ініціацією запалення за рахунок розширення судин, посилення місцевого кровоплину (гіпертермія, гіперемія), підвищення проникності судин. Це призводить до накопичення ексудату (біль, набряк). Далі відбувається експресія адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах. Адгезивні молекули зв'язують циркулюючі в крові лейкоцити та сприяють їх міграції з капілярів у тканини. Разом з локальними (місцевими) реакціями прозапальні цитокіни мають і системні ефекти. ІЛ-1 та ІЛ-6 є ендогенними пірогенами, що відповідають за розвиток гарячки. Під час тканинної деструкції ІЛ-1 та TNF- α індукують синтез колонієстимулюючого фактору, який здатний підвищувати функціональну активність, фагоцитоз, мікробіцидність макрофагів та нейтрофілів у вогнищі запалення. Цитокіни, які вивільняються на ранішніх стадіях інфекційного ураження, допомагають визначити тип подальшої імунної відповіді. Залежно від переважання типу Т-лімфоцитів відбувається продукція певних цитокінів, формуються вторинні ефекти Т-клітинної активації. Активація невідповідних ефektorних механізмів може призвести до посилення сприйнятливості до антигену, а не до захисту від нього. Індукція цитокінів патогеном, локальна концентрація метаболітів в лімфоїдній тканині визначає розвиток Т-лімфоцитів за шляхом Т1- або Т2-лімфоцитів. Такий вибір зумовлює ефektorні функції цитокінів. При інфекційних захворюваннях диференціювання Т-лімфоцитів у бік Т2-лімфоцитів призводить до пригнічення захисних функцій макрофагів. За сучасними даними ІЛ-4 у комплексі з IFN- γ , ІЛ-2 та ІЛ-10 є ключовим фактором, який визначає тип імунної відповіді. Якщо під час контакту з антигеном в оточенні Т-лімфоцитів переважають ІЛ-2 та IFN- γ , то процес диференціації Т-лімфоцитів буде переключений до Т1-лімфоцитів. У цьому випадку мова йде про клітинну імунну відповідь. Переважання ІЛ-4 та ІЛ-10 сприятиме розвитку імунної відповіді за шляхом Т2-лімфоцитів, які стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету [64, 103, 136, 160, 169, 206].

TNF- α - відомий цитокін, який виконує важливу роль в ініціації запалення шляхом стимуляції експресії інших медіаторів запалення, включаючи ІЛ-6, який впливає на абсорбцію, секрецію та скорочувальну здатність гладкої мускулатури ЖМ. ІЛ-1 α є внутрішньоклітинним цитокіном з властивостями як цитокіна, так і транскрипційного фактору [169]. Сімейство ІЛ-1 виробляється різними клітинами в організмі людини, такими як макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити та епітеліальні клітини. Виробництво ІЛ-1 α не тільки пов'язано з імунною відповіддю на патогени, а також з різними фізіологічними подіями, такі як окислювальний стрес і гормональна стимуляція. В організмі цей інтерлейкін діє як піроген та індуктор гострофазової реакції. Підвищення рівня ІЛ-1 α пов'язане із захворюваннями ЖМ у жінок у менопаузі.

ІЛ-4 - глікопротеїн, який утворюється імунними клітинами, відповідає за В-клітинну активацію та синтез імуноглобулінів. Він також індукує проліферацію гемопоетичних, м'язових, ендотеліальних та нейрональних клітин. Дефіцит ІЛ-4 у мишей сприяє до утворення жовчних каменів в цих тварин. ІЛ-4 також має протизапальні властивості. Раніше було показано, що концентрація ІЛ-4 у пацієнтів із каменями в ЖМ нижча, ніж у здорових осіб [108, 169].

Кілька досліджень показали, що рівні цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, TNF α та ІЛ-8 були вищими у пацієнтів при гострому холангіті або МЖ, ніж у здорових окремих осіб, хоча це підвищення може бути наслідком генералізованої активації нейтрофілів [16, 104, 160]. ІЛ-6 був специфічним для холангіту (хоча кореляція між жовчними цитокінами та біохімічними показниками сироватки була слабкою) [169]. Незважаючи на те, що під час лікування було виявлено підвищену кількість мРНК цитокінів з ліпополісахаридом у культивованому ЖМ миші епітеліальних клітин, цитокіновий профіль для гострого холецистититу досі не з'ясовано.

Результати останніх досліджень показали, що із запальними процесами, включаючи цитокіни, хемокіни та різні види лейкоцитів єтсно пов'язані такі

проблемні ускладнення, як ВТЕ, зокрема у вигляді ТГВ. Серед них все більша увага приділяється прозапальному цитокіну ІЛ-6 [136, 142, 182, 189, 206].

ІЛ-6 є білком розмірами ≈ 26 кДа, який є одним із основних запальних цитокінів і відіграє важливу роль у захисті господаря від інфекцій. Стійка дисрегуляція ІЛ-6 призводить до ушкодження тканин. Підвищену експресію ІЛ-6 спостерігали в плазмі пацієнтів з ТГВ, що може відігравати важливу роль у запальному ушкодженні ендотеліальних клітин, але фактори та сигнальні шляхи, які стимулюють регуляцію ІЛ-6 при ТГВ все ще значною мірою невідомі [160, 169].

Отже, незважаючи на успіхи діагностики, профілактики та лікування тромбозів, кількість рандомізованих багатоцентрових досліджень ВТЕ у пацієнтів з ГКХ є недостатньою, а існуючі світові стандарти і рекомендації мають суперечливий характер [33, 53, 125, 193, 205].

Слід пам'ятати, що пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями госпіталізують, в основному, за наявності факторів ризику ВТЕ, проте, ускладнення виникає після виконання операції або виписки із стаціонару. Труднощі діагностики, частота й обмежені можливості надання ефективної спеціалізованої медичної допомоги (майже 50 % хворих з масивною ТЕЛА помирають впродовж 30 хв. від моменту її виникнення) свідчать, що основою в боротьбі з цією патологією є профілактика [60, 116, 123].

Відтак, щоб найкраще запобігти й контролювати ці руйнівні супровідні захворювання, хірурги повинні вміти класифікувати пацієнта за ступенем ризику ТЕУ перед операцією, запровадити відповідні профілактичні заходи, своєчасно діагностувати ознаки післяопераційних ВТЕ та зрозуміти найкращий курс лікування.

Висновки: численні асоціації лікарів інтенсивної терапії та хірургії рекомендують впровадження стандартизованого протоколу для зниження ризику ВТЕ у госпіталізованих пацієнтів. А протоколи специфічної і неспецифічної профілактики ВТЕ у пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями потребують подальшого вивчення і опрацювання [191].

Результати опубліковано в статті: Кавка М.Р. Тромбоемболічні ускладнення у хворих з гострим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // ActaMedicaLeopolinesia.- 2022.- Т.28, №3-4.- С. 114-125. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.114>

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В роботі проаналізовано результати лікування хворих з діагнозом ГКХ, які перебували на стаціонарному лікуванні у Клінічній лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова (теперішня назва: Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова) у термін з 2014 по 2018 та з 2021 по 2022 роки. Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН 6СР (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

2.1 Загальна характеристика ретроспективної групи пацієнтів на гострий калькульозний холециститта його ускладнення

Здійснено ретроспективний аналіз клінічної інформації щодо 206 пацієнтів (71 чоловік, 135 жінок) з діагнозом ГКХ, які перебували на стаціонарному лікуванні у Клінічній лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова (теперішня назва: Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова) в термін з 2014 по 2018 роки. Середній вік пацієнтів становив $60,8 \pm 15,8$ років.

Всіх пацієнтів поділено на три групи:

- 146 (70,9%) хворих, які не мали жодних ускладнень: (середній вік $57,3 \pm 15,18$ років, з них 32,2% чоловіків ($n = 47$), 67,8% жінок ($n = 99$);
- 54 (26,2%) хворих, які мали лише НТЕУ ГКХ (середній вік $68,8 \pm 14,6$ років, з них 40,7% чоловіків ($n = 22$), 59,3% жінок ($n = 32$);
- 6 (2,9% хворих, які мали ТЕУ (середній вік $72,7 \pm 11,13$ років, з них 33,3%

чоловіків (n=2), 66,7% жінок (n = 4).

Загалом, гендерно-віковий розподіл у групах виглядав наступним чином (таблиця 2.1.1).

Таблиця 2.1.1 – Розподіл пацієнтів ретроспективної групи за віком і статтю

Вік	Неускладнений ГКХ		НТЕУ		ТЕУ		Разом
	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	
≤ 20	0	0	0	0	0	0	0
21-39	8	25	0	4	0	0	37
40-59	24	48	8	12	1	1	94
60-86	15	26	7	23	1	3	75
Всього	47	99	15	39	2	4	206
%	32,2	67,8	27,8	72,2	33,3	66,7	100

Встановлено, що ТЕУ та НТЕУ ГКХ вірогідно частіше розвивалися у хворих старшого віку, натомість неускладнена форма ГКХ – у пацієнтів молодшого віку ($p < 0,05$).

Найкоротший термін стаціонарного лікування був у пацієнтів неускладненим ГКХ – 9 ліжко-днів, найдовший – у хворих з НТЕУ ГКХ – 13 ліжко-днів ($p < 0,05$). Тривалість перебування хворих з ТЕУ ГКХ становила 10,5 ліжко-днів.

При госпіталізації первинний діагноз ГКХ встановлено у 97,6% пацієнтів (n = 201), з яких у 94,7% випадків ГКХ був без ускладнень та у 2,9% – із ХЛ, ХЛ та МЖ, із гнійним холангітом (по 0,97% відповідно). Всі наведені випадки поєднаних первинних діагнозів були притаманні для пацієнтів із НТЕУ, тоді як хворі із ТЕУ у більшості випадків (5 з 6: 83,3%) госпіталізовані з первинним діагнозом ГКХ і лише у одного хворого при госпіталізації поставлено діагноз «гострий живіт».

Аналіз супровідної патології у досліджуваних пацієнтів показав її

наявність у 64,1% ($n = 132$) хворих на ГКХ. Найбільш поширеними захворюваннями були артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця: їх мали близько половини від усіх пацієнтів: 48,1% та 47,1%, відповідно.

При оцінці кількості супровідної патології встановлено, що всього було діагностовано 245 випадків захворювань у 132 пацієнтів; в середньому медіанне значення складало 2 патології на 1 хворого з ГКХ. Порівняння в групах показало, що найнижчі медіанні значення були у пацієнтів з неускладненим ГКХ – 2 патології на 1 пацієнта, а найвищі – у групах із ускладненнями ГКХ - 3 патології на 1 пацієнта з ТЕУ ($p < 0,05$) та 2 патології на 1 пацієнта з НТЕУ ($p < 0,05$).

Середня тривалість усіх операцій у 206 пацієнтів з ГКХ складала 65 хвилин, причому найбільша тривалість була при виконанні ВХЕ – 95 хвилин, тоді як ЛХЕ тривала 60 хвилин, а операція на ЖП (папілотомія, літоекстракція, балонна дилатація, стентування) – 65 хвилин.

Співставлення частоти операційних втручань за тривалістю до 1 години і понад показало, що більше половини всіх проведених операцій у пацієнтів з ГКХ тривало понад годину (53%), і, відповідно, менше години тривало 46,9% усіх хірургічних операцій. Серед усіх видів операційних втручань у пацієнтів з ГКХ найбільша частка операцій з тривалістю понад 1 годину припадала на ВХЕ: 85,3% операцій. На другому місці – операції на ЖП: більше половини їх всіх тривали понад годину (51,5%), на останньому місці – ЛХЕ: 41,9% від усіх операцій цього виду.

Порівняння за показником тривалості операційних втручань понад 1 годину окремо по досліджуваних групах показало, що переважна більшість (171 пацієнт - 83,3%) пацієнтів з ТЕУ мали втручання понад 1 годину, тоді як у пацієнтів з НТЕУ тривалість всіх операцій більше 1 години виявлено у понад половини хворих (133 пацієнт - 64,8%), що є достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ (97 хворих - 47,1%).

2.2. Загальна характеристика проспективної групи пацієнтів на гострий калькульозний холецистит та його ускладнення

У склад проспективної групи увійшов 101 пацієнт, яких ліковано з 2021 по 2022 роки в Лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова. Первинна рандомізація пацієнтів здійснювалась залежно від клінічного діагнозу. Було сформовано дві клінічні групи: групу А склали пацієнти із гострим неускладненим калькульозним холециститом, групу Б – пацієнти із ускладненим перебігом ГКХ (таблиця 2.2.1).

Таблиця 2.2.1 – Розподіл пацієнтів проспективної групи

Групи хворих	Кількість хворих	
	абс.	%
А	72	71,3
Б	29	28,7
Усього	101	100

У структурі пацієнтів групи А чоловіки склали $32,4 \pm 5,6\%$, у групі Б – $30,0 \pm 8,4\%$; натомість жінки – $67,6 \pm 5,6\%$ та $70,0 \pm 8,4\%$, відповідно. За статевою ознакою групи між собою суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$).

Середній вік пацієнтів у сформованих групах складав $53,9 \pm 1,8$ років у групі А та $65,6 \pm 2,3$ роки у групі Б (таблиця 2.2.2).

Таблиця 2.2.2 – Розподіл пацієнтів проспективної групи за віком і статтю

Вік	Група А		Група Б		Разом
	чол.	жін.	чол.	жін.	
≤ 20	0	0	0	0	0
21-39	0	1	2	10	13
40-59	3	2	11	21	37
60-86	6	18	11	17	52
Всього	9	20	24	48	101
%	9,8	23,8	23,8	42,6	100

Більшість пацієнтів з ГКХ (70 – 66,8 %) госпіталізовано у термін від 3 до 10 годин від початку захворювання (таблиця 2.2.3).

Таблиця 2.2.3 – Розподіл пацієнтів проспективної групи за термінами госпіталізації

Групи хворих	Терміни госпіталізації (години)				
	до 1	3-10	11-24	25-48	понад 48
	Кількість хворих, n (%)				
А	-	22 (21,8 %)	5 (4,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Б	22 (21,8 %)	45 (44,6 %)	4 (3,9 %)	1 (0,9 %)	-
Усього	22 (21,8 %)	67 (66,3 %)	9 (8,9 %)	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)

Якщо аналізувати усю мозаїку супровідної патології серед груп проспективного дослідження, то основна роль відведена ГХ, ІХС та судинним ураженням нижніх кінцівок (таблиця 2.2.4)

Таблиця 2.2.4 – Супровідна патологія серед групи проспективного дослідження

Захворювання	Кількість пацієнтів із ГКХ					
	Неускладнений ГКХ (n=67)		НТЕУ ГКХ (n=34)		ТЕУ (n=22)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ГХ	31	46,3	24	70,6	18	81,8
ІХС	30	44,8	22	64,7	18	81,8
Стан після гострого порушення мозкового кровообігу	0	0	1	2,9	0	0

Цукровий діабет	3	4,5	3	8,8	3	13,6
-----------------	---	-----	---	-----	---	------

Продовження таблиці 2.2.4

Хронічні обструктивні захворювання легень	7	10,4	6	17,6	4	18,2
Варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок	30	44,8	30	88,2	17	77,3
Хронічна венозна недостатність	30	44,8	32	94,1	17	77,3
Флеботромбоз	7	10,4	1	2,9	8	36,4
Тромбофлебіт	2	2,9	1	2,9	3	13,6
Цироз печінки	0	0	2	5,8	1	4,5
Злоякісні пухлини	2	2,9	4	11,8	0	0

Характер ускладнень у групі Б стосувався здебільшого поєднанням ГКХ з протоковою патологією (таблиця 2.2.4)

Таблиця 2.2.4 – Ускладнення ГКХ у групі хворих Б (n = 34)

Характер ускладнень	Абсолютне число	%
ХЛ+МЖ+холангіт+гострий біліарний панкреатит	9	26,5
ХЛ+гострий біліарний панкреатит	6	17,6
ХЛ+МЖ+холангіт+стеноз великого сосочка	5	14,7
Перивезікальний інфільтрат	4	11,8
Гострий біліарний панкреатит	3	8,8
ХЛ+МЖ+холангіт	2	5,9
ХЛ+МЖ+стеноз великого сосочка	2	5,9

Продовження таблиці 2.2.4

Перивезікальний абсцес+перитоніт	1	2,9
Перивезікальний абсцес	1	2,9
Зовнішня жовчна нориця	1	2,9
Усього	34	100

Надалі залежно від виникнення явищ ВТЕ (ТГВ, ТЕЛА) у кожній групі було сформовано дві підгрупи: у підгрупі 1А (n = 6) та 2А (n = 16) включено пацієнтів із діагностованою ВТЕ, у підгрупі 1В (n = 65) та 2В (n = 14) – пацієнти, в яких ВТЕ діагностовано не було (таблиця 2.2.5).

Таблиця 2.2.5 – ВТЕ у пацієнтів з ГКХ

Характер ВТЕ	А		Б	
	Абс. число	%	Абс. число	%
ТГВ	5	83,3	9	81,8
ТЕЛА (дрібні гілки)	1	16,7	2	18,2
Усього	6	100	11	100

2.3 Методи дослідження

Згідно локальних клінічних протоколів для первинного обстеження хворих застосовано загальноприйняті методи обстеження – вимірювання частоти дихання, артерійного тиску, температури тіла; візуальна, аускультативна та пальпаторна оцінка змін грудної клітки та живота; ступінь порушення притомності та функцій інших систем і органів. Клінічні протоколи огляду хворих із ГКХ орієнтовані на виявлення потенційно небезпечних синдромів – ХЛІ, гострого гнійного холангіту, гострого біліарного панкреатиту та ускладнення їх ВТЕ.

2.3.1 Загально-клінічні

Група пацієнтів проспективного дослідження підлягала загальноприйнятим методам обстеження згідно існуючих клінічних протоколів (аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивного стану). Для визначення оптимальних методів діагностики ГКХ, та застосування методів його лікування заповнювали «Протокол дослідження» (див. додаток А). У нього вносили паспортні дані, об'єктивний стан хворого, показники лабораторних аналізів (загально-клінічних, біохімічних, гематологічних, імунологічних та мікроскопію жовчі), результати інструментальних методів обстеження (ЕКГ, УСГ органів черевної порожнини, комп'ютерна томографія), а також фіксували висновки консультацій суміжних спеціалістів та консилиумів. Відзначали характер, обсяг втручання для верифікації діагнозу та лікування. У процесі обстеження в карту вносили зміни стану пацієнтів, виникнення ускладнень.

Враховуючи те, що клінічна діагностика ГКХ не завжди є маніфестною, оскільки складнощі клінічної діагностики полягають в тому, що жоден із симптомів не є патогномонічним і багато інших патологічних станів можуть імітувати вищевказану патологію: пухлини панкреатобіліарної системи, холангіогенні абсцеси печінки, вірусні гепатити. Відтак, клінічні методи діагностики доповнювали прямою верифікацією уражень верхніх відділів травного каналу інструментальними методами дослідження пацієнтів з ГКХ.

2.3.2 Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження проводили на базі сертифікованої лабораторії Лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова та сертифікованої імунологічної лабораторії кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Згідно протоколам і стандартам надання медичної допомоги хірургічним пацієнтам виконували загальний і біохімічний аналізи крові та визначали значення

загального білірубину, його прямої і непрямой фракцій, активність лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, показники білка і глюкози крові. Також здійснювали загальний аналіз сечі, визначали склад зсідальної системи крові, показники D-димерів та відповідних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, TNF).

Усім пацієнтам проводили стандартний спектр лабораторних аналізів, необхідний для оцінки стану при ГКХ. Він включав визначення гематологічних (група крові, резус-фактор, показників гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули), біохімічних (загальний і прямий білірубін, сечовина, креатинін, електроліти, трансамінази) показників та загального аналізу сечі згідно використовуваних методик.

Провідне значення при виявленні у хворого видимої або прихованої патології судин, а також для профілактики і лікування тромбозів, мало визначення показників системи зсідання крові.

Гемоглобін крові. При фотометруванні визначення гемоглобіну проводили в діапазоні хвиль 500 – 560 нм (зелений світлофільтр). Еталонний розчин гемоглобіну готували так само, як й пробу цільної крові. Розрахунок вмісту гемоглобіну (У) у г/л проводили за формулою: $U = (D_{\text{досл.}} \times 120) / D_{\text{ет.}}$, де $D_{\text{досл.}}$ – оптична щільність дослідної проби; $D_{\text{ет.}}$ – оптична щільність еталонної проби; 120 – вміст гемоглобіну в еталонному розчині (г/л).

Гематокрит. Терміном "гематокрит" прийнято позначати фракцію червоних клітин крові, яка становить близько 99% від усіх формених елементів. Тобто гематокрит – це відношення об'єму червоних тілець до об'єму рідкої частини крові, яке виражається у відсотках. Це кількісна, але не якісна характеристика еритроцитів.

Визначення гематокриту проводили за допомогою спеціальної скляної градуйованої трубочки — гематокриту, яку заповнювали кров'ю і центрифугували. Після чого вимірювали, яку її частину займають формені елементи крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

Визначення кількості еритроцитів. Принцип методу: під

мікроскопом підраховують кількість еритроцитів в певному об'ємі камери, а потім проводять перерахунок отриманого результату на 1 мм^3 (мкл) крові або 1 л.

Для підрахунку еритроцитів кров розводять в 200 (при різко виражених анеміях в 100) разів 3% розчином кухонної солі. Розведення крові проводиться в меланжері (змішувач), або у пробірках за методом, запропонованому Н.М. Николаєвим.

Техніка. В суху чисту хімічну пробірку точно відмірювали піпеткою 4 мл 3% розчину хлориду натрію і обережно видувають в неї узяті за допомогою капілярної піпетки від гемометра Салі 0.02 мл крові. Суспензію ретельно перемішують і потім заповнюють камеру. Звичайно користуються камерою з двома сітками Горяєва, що складаються з 225 великих квадратів, які розділені вертикальними і горизонтальними лініями на 16 малих квадратиків. Еритроцити рахують під малим збільшенням мікроскопа в 5 великих (80 малих) квадратах, розташованих по діагоналі. Щоб не рахувати двічі одні і ті ж клітинки, користуються наступним правилом: рахунку підлягають відповідні усередині малого квадрата і ті, що лежать на прикордонних лініях, якщо ці клітинки більшою своєю половиною заходять всередину даного квадрата.

Одиницею підрахунку служить малий квадрат, об'єм якого рівний $1/4000 \text{ мкл} (\text{мм}^3)$.

Підрахунком кількості еритроцитів в 1 мкл крові проводять таким чином; підраховану кількість еритроцитів в 5-ти великих (80 малих квадратах) ділять на 80, множать на 4000 і на 200 (ступінь розведення). Так, наприклад, якщо при підрахунку знайдено 380 еритроцитів, то їх кількість в 1 мкл крові дорівнюватиме:

$$\underline{380 \times 4000 \times 200}$$

$$80 = 3,8000000 (3,8 \times 10^6), \text{ тобто } 3,8 \times 10^{12} \text{ в } 1 \text{ літрі крові.}$$

При дотриманні вказаних умов розведення і підрахунку можна щоразу не проводити вказаний розрахунок, а просто до підрахованої кількості

еритроцитів в 5-ти великих (80 малих) квадратах дописати чотири нулі.

Визначення кількості лейкоцитів та лейкоцитарна формула

Методика підрахунку лейкоцитів у камері Горяєва – це один із способів визначення їх кількості в крові пацієнта. Число лейкоцитів залежить від безлічі факторів, до яких слід віднести швидкість утворення, виділення з кісткового мозку, знищення. На всі перелічені процеси мають безпосередній вплив фізіологічні фактори. Тому постійна зміна числа лейкоцитів у здорової людини можлива. Особливо це видно, якщо порівнювати результати ранкових і вечірніх аналізів.

Методика підрахунку лейкоцитів у камері Горяєва

Даний пробірковий метод складається з наступних етапів:

1. Пробірку заповнюють оцтовою кислотою з тиазиновим барвником на 0,4 мл. З допомогою капілярної піпетки беруть 20 мкл свіжої крові і видувають в цю ж пробірку. Отриману суміш ретельно змішують.

2. Тонку скляну пластинку, яка перебуває в камері, ретельно витирається, після чого утворюються райдужні розводи.

3. Далі беруть краплю отриманого розчину з крові з оцтовою кислотою і підносять до краю пластинки.

4. Коли камера буде заповнена, її не турбують протягом однієї хвилини, щоб білі клітини крові почали осідати.

5. При малому збільшенні проводять підрахунок лейкоцитів.

Щоб отримати правильні результати, використовують спеціальну формулу для підрахунку кількості лейкоцитів в 1 мкл крові. Нормою вважається показник від 4 до 9 на 10 л.

Якщо вийшов результат, що перевищує цю позначку, то вважається, що у пацієнта лейкоцитоз. Якщо спостерігається зниження – лейкопенія. Але це в теорії, на практиці потрібно дивитися і на інші показники, щоб точно визначити захворювання.

Для підрахунку лейкоцитів використовують три види формул:

Для 64 порожніх квадратів

$$N = m \times 4000 \times 20 / (64 \times 16) = m \times 78.13 \approx m \times 78$$

Для 169 порожніх квадратів

$$N = m \times 4000 \times 20 / (169 \times 16) \approx m \times 29.6$$

Для 100 порожніх квадратів

$$N = m \times 4000 \times 20 / (100 \times 16) \approx m \times 50.$$

Лейкоцитарна формула – це відсоткове співвідношення різних типів лейкоцитів (підраховується в зафарбованих мазках крові).

Дослідження лейкоцитарної формули має велике значення в діагностиці більшості гематологічних, інфекційних захворювань, а також для оцінки тяжкості стану і ефективності терапії.

Зміна лейкоцитарної формули наявна при цілому ряді захворювань, проте вони є неспецифічними.

Визначення групи крові, резус-фактор

1. Поставити на чистій білій пластинці зверху написи груп крові: зліва O(I), по середині A(II) і справа B(III).
2. Нанести під кожним написом окремо по 1 краплі (0,1мл) стандартних сироваток відповідних груп, двох серій.
3. Обробити м'якоть кінцевої фаланги IV пальця лівої руки ваткою з спиртом.
4. Проколоти скарифікатором шкіру.
5. Забрати першу краплю крові ватною кулькою.
6. Нанести за допомогою окремої скляної палички краплю (0,01мл) досліджуваної крові на пластину поряд з сироваткою (в співвідношенні 1:10).
7. Змішати кожен краплю крові і сироватки між собою окремою скляною паличкою. Пластинку періодично злегка похитувати.
8. Через 3хв. додати по 1 краплі 0,9 % розчину NaCl в краплі, де наступила аглютинація.
9. Продовжувати спостереження при погойдуванні пластини до 5хв.
10. При встановленні групи крові AB(IV) необхідно провести контрольне дослідження цих еритроцитів з сироваткою групи AB(IV).

Підтвердженням належності до цієї групи є відсутність аглютинації.

11. Оцінити результат проведеної проби.

Визначення білірубину

Білірубін є одним із кінцевих продуктів пігментного обміну. Через низку проміжних стадій з гему зруйнованих еритроцитів утворюється не проведений через печінку білірубін (непрямий, вільний), який є фізіологічною складовою частиною сироватки крові. Він нерозчинний у воді і тому не виводиться з сечею. У клітинах печінки непрямий білірубін з'єднується з глюкуроновою кислотою, утворюється прямий (кон'югований, проведений через печінку, холебілірубін). Вільний та кон'югований разом складають загальний білірубін.

Вміст білірубину і його фракцій у сироватці крові визначають за методом Іендрашика, Клеггорна і Грофа в модифікації В.І. Левченка і В.В. Влізла (1988). В основі методу діазореактив, який утворюється у процесі взаємодії сульфанілової кислоти з натрієм азотистокислим, реагує з білірубіном сироватки крові, утворюючи комплекс рожево-фіолетового кольору. Кон'югований (прямий) білірубін дає швидку (пряму) реакцію азотозв'язування, а вільний (некон'югований) – лише у разі додавання кофеїнового реактиву.

У чотири пробірки вносять по 0,5 мл розведеної удвічі сироватки крові. Перша пробірка є контролем для визначення загального білірубину. У неї додають 0,25 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і 1,75 мл кофеїнового реактиву. У другій пробірці визначають вміст загального білірубину: додають 0,25 мл діазореактиву і 1,75 мл кофеїнового розчину. Третя пробірка є контролем для прямого (кон'югованого) білірубину. У неї вносять 2 мл ізотонічного розчину. У четверту пробірку вносять 1,75 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і 0,25 мл діазосуміші. Кон'югований білірубін визначають через 5 хв після додавання діазосуміші, а загальний – через 20 хв за довжини хвилі 560 нм у кюветах з товщиною оптичного шару 5 мм відносно дистильованої води. Від показників оптичної густини проб із

визначення загального та кон'югованого білірубіну віднімають показники оптичної густини відповідних контролів і за калібрувальним графіком або таблицею визначають вміст загального та кон'югованого білірубіну в мг на 100 мл 266 сироватки крові, або в мкмоль/л, а за різницею між ними – вміст вільного (некон'югованого) білірубіну.

Визначення амінотрансфераз

АСТ – ендогенний фермент з групи трансфераз, підгрупи амінотрансфераз (трансаміназ), широко використовуваний в медичній практиці для лабораторної діагностики уражень міокарда (серцевого м'яза) і печінки.

Синтезується внутрішньоклітинно і в нормі лише невелика частина цього ферменту потрапляє в кров. При ушкодженні міокарда (наприклад, при інфаркті), печінки (при гепатитах, цирозі) в результаті цитолізу цей фермент потрапляє в кров, що виявляють лабораторними методами:

- колориметричним – у ммоль/л/год;
- кінетичним у автоматичних та напіваавтоматичних аналізаторах – в одиницях активності U/l, MO/l.

АСТ – фермент, який приймає участь у біохімічних процесах всередині клітин. АСТ пришвидшує перенесення аміногруп з аспартату (а АЛТ – з аланіну, відповідно) в циклі Кребса, який є ключовим етапом в процесі дихання всіх клітин. Зауважимо, що АСТ здійснює свої функції разом із вітаміном В₆, хоча є менш чутливим до зниження вмісту В₆ в організмі, ніж АЛТ. До речі, саме це є причиною того, що у пацієнтів з алкогольним захворюванням печінки концентрація АЛТ в крові зменшується відчутніше, ніж АСТ, що сприяє збільшенню відношення АСТ/АЛТ, адже систематичне вживання алкоголю суттєво знижує вміст вітаміну В₆ в крові.

Обидві амінотрансферази концентруються в тканинах печінки, проте АСТ також представлений у серці, скелетних м'язах, нирках, мозку та еритроцитах. В печінці також є відмінність у їхніх властивостях, адже АЛТ

концентрується виключно в клітинній цитоплазмі, тоді як АСТ знаходять в цитозолі та мітохондріях. Тривалість напіввиведення в кровообігу становить близько 47 годин для АЛТ та приблизно 17 годин для АСТ.

Для оцінки зміни рівня АСТ використовують класифікацію:

- М'яка зміна – менше ніж у 5 разів від максимально допустимої межі норми,
- Помірна зміна – від 5 до 10 разів більше від найвищого рівня норми,
- Помітна зміна – більше ніж в 10 разів більше норми.
- АСТ знаходиться всередині клітин і в нормі лише невелика його частина знаходиться в крові.

При ушкодженні тканин, багатих цим ферментом, він потрапляє в кров, що виявляється лабораторними методами.

У хворих з помітним підвищенням рівня амінотрансфераз (більше ніж в 10 разів), як правило, діагностують гостре захворювання печінки. Однак дані для ряду пацієнтів з гострим пошкодженням печінки, спричиненим вірусним гепатитом, свідчать, що найбільш чутливий та специфічний пороговий рівень амінотрансфераз для виявлення гострих уражень лежить у межах помірного діапазону (від 5 до 10 разів більше за норму). У випадках гострого вірусного гепатиту рівень АСТ, як правило, досягає піку перед появою жовтяниці, і після цього поступово зменшується; одночасно збільшується рівень білірубіну в сироватці крові. При цьому жовтяниця спостерігається приблизно у 70% випадків гострого гепатиту А, 33-50% випадків гострого гепатиту В і 20-33% випадків гострого гепатиту С. Весь спектр вірусних гепатитів (А, В, С, D та Е) може бути відповідальним за помітне збільшення рівня АСТ та АЛТ, хоча збільшення, пов'язане з гепатитом С, має тенденцію бути скромнішим, ніж пов'язане з гепатитом А або В.

- При виявленні збільшеного рівня АСТ та АЛТ, а також наявності факторів ризику (наприклад, подорож в район, уражений гепатитною

інфекцією) чи клінічних симптомів, слід перевірити рівень антитіл IgM до вірусів гепатиту А та В, поверхневих антигенів гепатиту В та антитіл до вірусу гепатиту С, а за потреби скористатись методами полімеразної ланцюгової реакції до зазначених вірусів.

- Крім того, на збільшення рівня АСТ впливають інші віруси, окрім гепатиту – наприклад, вірус Епштейна-Барра чи цитомегаловірус, а також автоімунні, позапечінкові та вроджені причини. Автоімунний гепатит може викликати як помірне, так і помітне збільшення рівня АСТ та АЛТ. Нарешті, у 25% пацієнтів з рівнем АСТ, що перевищує норму в 10 разів, може бути гостра обструкція жовчних шляхів, про що може свідчити пік рівня амінотрансферази (більше як у 50 разів вище норми для 1-2% пацієнтів). У цьому випадку остаточний діагноз підтверджується ультразвуковим дослідженням та специфічними болями у пацієнта.

- Мінімальне або незначне збільшення рівня амінотрансфераз є найпоширенішою зміною в біохімічному аналізі крові. Якщо у пацієнта виявлено таке підвищення, рекомендується провести повторний аналіз, щоб виключити лабораторну помилку й пересвідчитись у стабільності збільшення рівня АСТ та/або АЛТ. Наприклад, інфекція хронічного гепатиту С характеризується тим, що рівень амінотрансфераз коливається навколо верхньої межі норми. Для пацієнтів, які приймають ліки, що токсично впливають на печінку та для групи хворих, які вживають алкоголь, підтверджувальний контроль рівня амінотрансфераз може бути здійснений лише після припинення вживання алкоголю або препарату.

Час зсідання за Лі-Уайтом (P.J. Lee, P.A. White, 1913)

Кров відбирали із вени голкою за допомогою сухого парафінованого чи силіконового шприца і розливали по 1 мл у чотири абсолютно чисті сухі пробірки, які знаходились на водяній бані при температурі 37°C. Пробірки обережно повертали кожні 30 с., поки кров не переставала відокремлюватися від стінок. Секундомір включали при надходженні у шприц перших крапель

крові й зупиняли після повного її зсідання. Час зсідання крові у кожній пробірці вимірювали окремо, а потім обчислювали середній результат. Норма – 6-10 хв. У модифікації методу Лі-Уайта за Жаком-Фідлером-Мак-Доналдом використовують силіконові пробірки, що дозволяє виявити незначні дефекти зсідання; у нормі час зсідання крові в силіконових пробірках становить 18-25 хв.

Подовження часу зсідання крові спостерігається при глибокому дефіциті будь-якого фактора, окрім VII і XIII, а також після введення гепарину, активаторів фібринолізу (стрептокінази, урокінази), дефібринуючих препаратів (арвіну, анкроду та ін.), при лікуванні антикоагулянтами непрямої дії, при накопиченні у крові продуктів фібринолізу (ДВЗ-синдром). При нормальному тромбіновому часі здовження зсідання крові спостерігається при спадковому чи набутому дефіциті, або інгібіції факторів VIII, IX, X, XI, XII, V, II. Різко скорочується час зсідання крові при гіперкоагуляції, тромбофілічних станах, у початковій фазі ДВЗ-синдрому. У цих ситуаціях кров нерідко зсідається в голці під час її одержання або в пробірці ще до початку дослідження. Така гіперкоагуляція дуже показова і характерна для тромбофілії та початкових фаз ДВЗ.

Протромбіновий індекс (час) (А.Ж.Quick, 1935)

Основним показником коагулограми є головний фактор коагуляції – протромбін. Норму його визначає ПТІ, ПТЧ і безпосередня його концентрація. ПТІ, норма якого знаходиться в діапазоні 93-104%, по суті є процентним вираженням співвідношення між часом зсідання контрольної (виділеної з крові здорової людини) та досліджуваної плазми. Для його обчислення кров пацієнта поміщали у пробірку, в яку потім додавали антикоагулянт: частіше використовували цитрат натрію. Цю пробірку центрифугували і таким методом виділяли плазму, на основі якої обчислювали ПТЧ і ПТІ. Норма ПТЧ становить 10-15 сек.

Загальний фібриноген за Рутбергом (Р.А. Рутберг, 1961)

Усі судини мікроциркуляторного русла відрізняються не тільки мінімальним калібром діаметра, але і надзвичайно тонкою стінкою. Вони піддаються постійному ризику травмування без дії зовнішніх чинників. Навіть при наявності артеріальної гіпертензії в організмі або хронічному стресі стінки капілярів зазнають впливу несприятливих чинників. В таких умовах діє судинно-тромбоцитарний гемостаз, а при механічному або метаболічному ушкодженні стінок великих судин активується коагуляційний гемостаз, основним фактором якого є фібриноген. Система гемостазу забезпечує захист від подібних травм шляхом каскаду ферментних реакцій, підтримує нормальну реологію крові і резистентність судинної стінки, а також регулює репаративні процеси у ній. При ушкодженні дрібної судини спочатку відбувається її рефлекторний спазм, а потім починається утворення тромба для більш надійного закриття місця альтерації.

Існує 15 факторів зсідання, 13 з яких є продуктами синтетичної функції печінки. Норма фібриногену становить в середньому 2-4 г/л. Це легко розчинний білок, який має два А- і два В-кінцевих відділів, один домен Е і два домени Д, який потрібен для синтезу нерозчинного білка фібрину, попередником якого він є. Для цього необхідна активація тромбіну, який відщеплює від фібриногену кінцеві відділи А і В, а на домені Е відкриваються центри зв'язування з доменом Д, перетворюючи його у фібрин-мономер. Норма тромбіну при цьому підвищується з нуля, оскільки в неактивному стані він представлений протромбіном. Далі домени зв'язуються один з одним слабкими нековалентними зв'язками. Утворюється нерозчинний гель-фібрин, однак він є нестабільним, хоч і набагато активнішим, ніж фібриноген. Норма його стабілізації настає під дією фактора XIIIа, який зміцнює структуру фібрину шляхом додавання амідних зв'язків і тромбостенину – білка, який забезпечує ретракцію згустка для попередження облітерації судини.

Визначення кількості тромбоцитів (G.Brecher et al., 1951)

Метод підрахунку в мазку крові. У мазку крові підраховують кількість тромбоцитів у відношенні до 1 тис. еритроцитів. Знаючи абсолютне число

еритроцитів в 1 мкл крові, обчислюють кількість кров'яних пластинок в 1 мкл. Для запобігання аглютинації кров'яних пластинок на місце уколу наносили краплю 14 % розчину сульфату магнію. Виділену краплю крові змішували з магnezією і з суміші готували мазки на предметних скельцях, які забарвлюють за Романовським-Гімзою протягом 2-3 год.. Підрахунок кров'яних пластинок проводили під імерсійною системою мікроскопа з використанням сітчастого окуляра або вкладного віконця.

Існує метод підрахунку тромбоцитів в камері, при якому кров розводять для запобігання зсідання і аглютинації тромбоцитів у консервуючій рідині, наприклад в 5-7 % розчині трилону Б; заповнюють камеру і підраховують тромбоцити й еритроцити одночасно. Злічивши 1 тис. еритроцитів, підсумовують загальну кількість тромбоцитів. Знаючи кількість еритроцитів в одиниці об'єму крові, вираховують кількість тромбоцитів.

Метод підрахунку тромбоцитів на лічильнику частинок. Тромбоцити можна підраховувати на будь-якому лічильнику частинок типу "Культера" і "Целлоскоп". Венозну кров, змішану з антикоагулянтом (цитрат натрію), залишають на кілька годин для осідання еритроцитів та лейкоцитів. Тромбоцити практично не осідають і залишаються рівномірно розподіленими в плазмі крові. Плазму розводять фізіологічним розчином хлориду натрію і пропускають через лічильник. Використовується вимірювальна трубка з капілярним отвором для підрахунку тромбоцитів (50 мкм). Потім проводять другий підрахунок, користуючись вимірювальною трубкою з великим капілярним отвором для підрахунку еритроцитів (60 мкм), які залишилися в плазмі. Різниця між результатами першого та другого підрахунку показує істинну кількість тромбоцитів.

Толерантність плазми до гепарину (S. Sigg, 1952)

Визначають час рекальцифікації плазми після активації коаліном і внесенням у неї гепарину. Норма 3-5 хв. Якщо під час введення гепарину різко збільшується час утворення згустка, толерантність плазми до гепарину понижена і, навпаки, якщо гепарин укорочує зсідання плазми, толерантність

плазми до гепарину підвищена і вказує на гіперкоагуляцію. Толерантність плазми до гепарину знижується (час рекальцифікації видовжується) при дефіциті факторів протромбіназоутворення, а також при лікуванні антикоагулянтами прямої та непрямой дії, тому тест використовується тільки для оцінки гіперкоагуляції. Підвищена толерантність плазми до гепарину свідчить про пониження антикоагулянтної активності, зокрема АТ-III, і вказує на наявність у крові активних факторів коагуляції або про циркуляцію у крові тканинного тромбoplastину (при травмах, операційних втручаннях, внутрішньосудинному гемолізі, сепсисі та ін.), недостатність ендogenous гепарину, виснаження АТ-III і його вроджений дефіцит.

Визначення D-димерів у крові (AccuBlind ELISA Microwells Monobind Inc. на апаратах Ray to RT – 3100 Microplate Washer і Ray to RT – 6100 MicroplateReader) на основі імуноферментного аналізу.

Метод є швидким якісним тестом визначення продуктів деградації поперечношитої фібрину (D-димеру) у цільній крові пацієнта. Тільки продукти деградації поперечношитої фібрину (XL-ПДФ) містять D-димер, який є специфічним маркером фібринолізу.

Підвищений вміст D-димеру вказує на реактивний фібриноліз і виявляється у низки клінічних станів, таких як: ТГВ, ТЕЛА, ДВЗ або інші тромбофілічні стани. Визначення вмісту D-димеру також використовують у якості прогностичного фактора гострого інфаркту міокарда, при контролі тромболітичної терапії. Підвищення їх в крові може спостерігатися після хірургічних втручань та травм, а також при захворюваннях печінки, сепсисі, запальних і злоякісних захворюваннях.

Загалом, показники зсідання крові та їх можливі відхилення від норми відображено в табл. 2.4.2.

Слід відмітити, при високій чутливості маркерів ТГВ їх специфічність не перевищує 50 % [11, 22, 30, 35, 51, 58, 60, 186, 204]. Це обумовлено тим, що гіперкоагуляція притаманна багатьом патологічним станам, зростає з віком, при

тривалій імобілізації (ліжковий режим), ТПТЖ, у хворих з сепсисом, в післяопераційному періоді, у вагітних та ін.

Вторинні тромбофілічні стани виникають у більшості оперованих пацієнтів ще перед втручанням як наслідок гіперліпідемії, похилого віку, ожиріння. Операційне втручання лише поглиблює гіперкоагуляцію шляхом активації прокоагулянтної ланки гемостазу, підвищення адгезії і агрегації тромбоцитів, зниженням.

Таблиця 2.4.2 – Гемостазіологічні показники крові та їх відхилення

Показники	Менше норми	Норма	Понад норму
Час зсідання за Лі-Уайтом (P.J. Lee, P.A. White, 1913)	гіперкоагуляція	5-10 хв.	гіпокоагуляція
Протромбіновий індекс (час) (A.J.Quick, 1935)	гіперкоагуляція	88-125% (14-17 с.)	гіпокоагуляція
Загальний фібриноген за Рутбергом (P.A. Рутберг, 1961)	гіпокоагуляція	2-4 г/л	гіперкоагуляція
Визначення кількості тромбоцитів (G.Brecheretal., 1951)	гіпокоагуляція	180-320 г/л	гіперкоагуляція
Час кровотечі за Д'юком	гіперкоагуляція	1,5-2 хв.	гіпокоагуляція
Ретракція кров'яного згустка (Є.П.Іванов, 1989)	гіпокоагуляція	58-65 %	гіперкоагуляція
Толерантність плазми до гепарину (S. Sigg, 1952)	гіперкоагуляція	7-11 хв.	гіпокоагуляція
Визначення D-димер (метод SimpliRED®)	–	> 0,12 мг/л	тромбінемія
МНВ	гіперкоагуляція	1	гіпокоагуляція

Кількісне визначення рівня ІЛ-1 β методом імуноферментного аналізу (ІФА)

Дослідження рівня ІЛ-1 β проводилося згідно інструкції до наборів реагентів LDN Labor Diagnostika (ФРН) ІЛ-1 β -ELISA (ІЛЕ-3000) Сироватка пацієнтів слугувала матеріалом для дослідження. На першому етапі аналізу зразки розводили вдвічі розчином для розведення сироваток. У лунках планшетів з іммобілізованим МАв зразки пацієнтів, калібратори та контрольні зразки інкубували 120 хв при 18-25 $^{\circ}$ С на горизонтальному шейкері при 700rpm. Антитіла з сироватки пацієнтів зв'язувалися з іммобілізованим антигеном. Незв'язані компоненти сироватки тричі відмивали. Зв'язані ензим-мічені антитіла вимірювали у хромогенній реакції, додаванням субстрату пероксидази - перекис водню та хромоген – ТМВ та інкубували протягом 20 хв при 20-25 $^{\circ}$ С у темряві. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали оптичну щільність у лунках при 450 нм (основний фільтр) та 640 нм (референс-фільтр), використовуючи зчитувач мікропланшетів Sunrise (Tecan, Австрія). Інтенсивність забарвлення субстрату була пропорційною концентрації ІЛ-1 β у досліджуваному зразку. Калібрувальну криву будували відповідно до концентрації стандартів та їх оптичної щільності.

Кількісне визначення рівня TNF- α методом імуноферментного аналізу (ІФА)

Дослідження рівня проводилося згідно інструкції до наборів реагентів LDN Labor Diagnostika (ФРН) TNF- α -ELISA (ІЛЕ-3100) Сироватка пацієнтів слугувала матеріалом для дослідження. На першому етапі аналізу у лунки додавали по 50 мкл інкубаційного буферу. У лунках планшетів з іммобілізованим МАв зразки пацієнтів, калібратори та контрольні зразки інкубували 120 хв при 18-25 $^{\circ}$ С на горизонтальному шейкері при 700rpm. Антитіла з сироватки пацієнтів зв'язувалися з іммобілізованим антигеном. Незв'язані компоненти сироватки тричі відмивали, потім додавали калібратор та анти-TNF- α – HRP кон'югант; інкубували 120 хв при 18-25 $^{\circ}$ С на горизонтальному шейкері при 700rpm. Незв'язані компоненти сироватки тричі

відмивали. Зв'язані ензим-мічені антитіла вимірювали у хромогенній реакції, додаванням субстрату пероксидази - перекис водню та хромоген – ТМВ та інкубували протягом 15 хв при 20-25°C у темряві. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали оптичну щільність у лунках при 450 нм (основний фільтр) та 640 нм (референс-фільтр), використовуючи зчитувач мікропланшетів Sunrise (Tecan, Австрія). Інтенсивність забарвлення субстрату була пропорційною концентрації TNF- α у досліджуваному зразку. Калібрувальну криву будували відповідно до концентрації стандартів та їх оптичної щільності.

Кількісне визначення рівня ІЛ-4 методом імуноферментного аналізу (ІФА)

Дослідження рівня проводилося згідно інструкції до наборів реагентів Fine Test Human IL-4 (Interleukin 4) ELISA Kit (Китай) (EH0199). Сироватка пацієнтів слугувала матеріалом для дослідження. На першому етапі аналізу у лунки додавали вдвічі розведену сироватку. У лунках планшетів з іммобілізованим МАb зразки пацієнтів, калібратори та контрольні зразки інкубували 90 хв при 37°C на горизонтальному шейкері при 700rpm. Антитіла з сироватки пацієнтів зв'язувалися з іммобілізованим антигеном. Незв'язані компоненти сироватки тричі відмивали, потім додавали біотин-мічені антитіла та інкубували 60 хв при 37°C на горизонтальному шейкері при 700rpm. Незв'язані компоненти сироватки тричі відмивали. Потім додавали HRP-стрептавідин кон'югант та інкубували при 37°C 30 хвилин. Після чого відмивали п'ять разів, залишаючи промиваючий буфер на 1-2 хв у лунках планшета. Зв'язані ензим-мічені антитіла вимірювали у хромогенній реакції, додаванням субстрату пероксидази - перекис водню та хромоген – ТМВ та інкубували протягом 15 хв при 20-25°C у темряві. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту і вимірювали оптичну щільність у лунках при 450 нм (основний фільтр) та 640 нм (референс-фільтр), використовуючи зчитувач мікропланшетів Sunrise (Tecan, Австрія). Інтенсивність забарвлення субстрату була пропорційною концентрації TNF- α у досліджуваному зразку.

Калібрувальну криву будували відповідно до концентрації стандартів та їх оптичної щільності.

2.3.3 Інструментальні

Серед неінвазивних способів найчастіше використовували рентгенологічні методи (рентгенографія і рентгеноскопія органів грудної клітки та черевної порожнини), УСГ органів черевної і плевральної порожнини [95, 126].

УЗКАС – сучасний метод, який дозволяє діагностувати захворювання судинної системи, і включає в себе дві методики: доплерівське дослідження та енергетичне картування. Особливими перевагами цього методу є його абсолютна неінвазивність з відсутністю потреби спеціальної підготовки. Ангіосканування дало змогу зробити аналіз стану поверхневих, перфорантних і глибоких вен, роботу їх клапанів, наявність тромбів і бляшок на стінках судин [28, 34, 41, 68, 118].

Дослідження вен нижніх кінцівок та малого тазу проводили у відділенні ультразвукової діагностики Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова на УСГ-апаратах експертного класу: Ultima PA (Україна) та Siemens Acuson Cypress (Німеччина) з високочастотними лінійними та конвекційними трансдюсерами частотою 5-10 МГц.

Ангіосканування виконували із застосування режимів безперервного (CW Doppler) та імпульсного (PW Doppler) доплерівського випромінювання, дуплексного сканування (duplex Doppler), CDI та PDI. При дослідженні вен надавали перевагу тріплексному режимові сканування (B-mode + PW Doppler + CDI або PDI), застосовуючи компресійні проби, маневр Valsalva та проби з використанням пневмоманжетки у положенні пацієнта на спині, на животі (у ранньому післяопераційному періоді – в латеропозиції) та стоячи.

Обстеження проводилось білатерально поліпозиційно з обов'язковою візуалізацією на всьому протязі підшкірних, клубових, поверхневих та глибоких стегнових, підколінних і гомілкових вен, а також суральних синусів. Діагностику проводили портативним УСГ апаратом Ultima PA (Україна)

безпосередньо в день поміщення пацієнта у стаціонар, на 3-4 та 8-10 доби після нього.

Метою УЗКАС було не тільки підтвердження клінічно маніфестного ТГВ, а й діагностика субклінічного, замаскованого тромбозу, який не проявив себе жодним симптомом. При виявленні тромба визначали його поширеність у дистальному чи проксимальному напрямі, флотацію верхівки та ембологенність. Особливу увагу приділяли неоклюзійним флотуючим тромбам з гетерогенною структурою, нерівними ан- або гіпоехогенними контурами та рухливістю в просвіті судин.

Використовували наступні ультразвукові ознаки ТГВ [28,34,41, 50, 68, 118]:

- 1) позитивна компресійна проба (вена при компресії датчиком не спадається)
- 2) пряма візуалізація тромба (вена не заповнюється кольором, розширена, відсутній сигнал PWDoppler)
- 3) стан стулок венозного клапану
- 4) відсутність реакції на підсилення кровоплину
- 5) відсутність спонтанного кровоплину і респіраторних коливань
- 6) посилення кровоплину по великій та малій підшкірній вені, або організація колатерального кровоплину.

При виявленні ТГВ проводили маркування проксимальної границі тромба з наступним скринінгом поширення процесу щодня, кодування за системою СЕАР [81] та відповідними рекомендаціями антикоагулянтної терапії, відзначеними в карті стаціонарного хворого.

Вищесказане зобов'язує ретельно проводити скринінгове обстеження судин і пам'ятати про об'єктивні труднощі та “пастки” при дослідженні вен нижніх кінцівок:

- 1) створення задовільного доступу до вен (латеропозиція пацієнта після операції)

- 2) диференційна діагностика між ТГВ і лімфедемою (хибно-позитивний діагноз ТГВ)
- 3) при обстеженні не візуалізовано подвійні стегнові та підколінні вени (тромбоз паралельної вени без клінічної симптоматики ТГВ);
- 4) обстеження судин на всьому протязі виключає можливість “не виявити” пристінковий тромбоз
- 5) існуюча велика ймовірність невиявлення сегментарного тромбозу суральних синусів.

Для виявлення патологічного рефлюксу використовували наступні методи:

- 1) розслаблення після мануальної компресії м'язового масиву для проксимальних вен або стискання стопи для гомілкових вен
- 2) проби з використанням пневмоманжетки
- 3) активне згинання та розгинання стопи
- 4) тест Valsalva – для виявлення рефлюксу загальної, проксимальних відділів поверхневої і глибокої стегнових вен, сафено-феморального гирла.

2.3.4 Статистичний аналіз клінічного матеріалу

При статистичній обробці первинних даних, чисельні показники було перевірено на нормальність розподілу із використанням критерію Шапіро-Уїлка. Показники, що відповідали нормальному розподілу, були наведені у форматі $M \pm SD$, де M – середнє арифметичне значення, SD – стандартне відхилення. Показники, що за характером розподілу не відповідали нормальному, були представлені у вигляді $Me [25\%; 75\%]$, де Me – медіана, 25% та 75% – 25-й та 75-й процентиль відповідно. Для виявлення достовірності різниці між двома групами використовували критерій для непов'язаних груп для даних із нормальним розподілом, або U-критерій Манна-Уїтні для даних із ненормальним розподілом. При аналізі відносних величин розраховувався відсоток та 95% ДІ згідно методу Фішера. Різниця між групами відносних показників досліджували за допомогою таблиці частот та встановлювали

наявність достовірності за допомогою критерію ксі-квадрата Пірсона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

При побудові прогностичної моделі вірогідності виникнення явищ ВТЕ у пацієнтів з ГКХ нами використано метод логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак. За допомогою цього методу існує можливість встановити ймовірність виникнення ВТЕ від поєднаних значень клінічних, інструментальних та лабораторних ознак, а також робити персоніфікований прогноз вірогідності розвитку ВТЕ в залежності від індивідуальних значень показників, які були включені у регресійну модель. Розрахунки проведено окремо для пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом.

ІВ явищ венозної тромбоемболії залежно від встановлених факторів обчислювалась за формулою 2.1:

$$\text{ІВ ВТЕ} = \frac{1}{1+e^{-M}} * 100\% \quad (2.1)$$

де $e = 2,718...$ – основа натуральних логарифмів,

M – величина, обчислена за формулою 2:

$$M = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2.2)$$

де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

Теоретично ІВ ВТЕ може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Межею, вище якої ІВ ВТЕ вважалась високою, прийнято 50,0%.

Достовірність отриманих коефіцієнтів регресії було перевірено методом Вальда, тоді як загальна вірогідність моделі перевірялась методом ксі-квадрат (Chi-square). Також розраховувався R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes), за допомогою якого визначалась частка дисперсії, яка пояснювалась включеними у регресійну модель чинниками.

Статистичні розрахунки здійснено із використанням програмного забезпечення RStudio. 1.1.442 та RCommander.2.4-4.

РОЗДІЛ 3

ВЕНОЗНІ ТРОМБОЗИ ТА ЕМБОЛІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯМИ

Проблеми діагностики ВТЕ здебільшого спричинені безсимптомним початком патологічного процесу останніх. Відтак, швидке виявлення станів, які спричиняють ці ускладнення, дає змогу своєчасно розпочати відповідну профілактику. У розділі наведено клініко-лабораторні особливості ТЕУ ГКХ та їх ультрасонографічні ознаки. Окрім того, вивчено вплив різних методів лікування ГКХ та його ускладнень на виникнення ВТЕ.

3.1. Клінічна та лабораторна характеристика тромбоемболічних ускладнень

З числа найбільш поширених форм холециститу флегмонозна була присутня у половини (73 - 50,7%) пацієнтів з неускладненим ГКХ та у практично чверті (13 - 24,17%) пацієнтів з НТЕУ ($p < 0,01$ з групою без ускладнень). У пацієнтів з ТЕУ не було поставлено жодного заключного діагнозу флегмони ЖМ, проте зареєстровано найбільше порівняно з іншими групами випадків гангрени (4 - 66,67%, $p < 0,05$ з групою без ускладнень).

Аналіз наявності ускладнень, діагностованих з-поміж усіх пацієнтів ретроспективної групи, показав, що при госпіталізації 31 (15,1%) пацієнт мав ХЛ, 29 – МЖ (14,1%) та 27 (13,6%) - гнійний холангіт. Порівнюючи розподіл цих первинно діагностованих ускладнень у досліджуваних вибірках, встановлено, що всі вони мали місце лише у групі пацієнтів з НТЕУ (таблиця 3.1.1).

Таблиця 3.1.1 – Розподіл первинних загальнохірургічних ускладнень у пацієнтів з НТЕУ та ТЕУ ГКХ

Показники	Пацієнти з НТЕУ (n=54)			Пацієнти з ТЕУ (n=6)			p(χ^2)
	n	%	95% ДІ	n	%	95% ДІ	
Місцевий перитоніт	14	25,9	15,2-38,3	3	50,0	14,1-85,9	0,21
ХЛ	31	57,4	44,1-70,2	0	0,0		0,008
МЖ	29	53,7	40,4-66,7	0	0,0		0,013
Гнійний холангіт	28	51,9	38,6-64,9	0	0,0		0,016
Перивезікальний абсцес	10	18,5	9,4-29,9	3	50,0	14,1-85,9	0,08
Зовнішня жовчна нориця	1	1,9	0-7,1	0	0,0		0,74
Перфорація жовчного міхура	0	0,00		3	50,0	14,1-85,9	<0,001
Біліарний панкреатит	4	7,4	2,0-15,8	0	0,0		0,49
Кількість ускладнень	117			9			
1	25	46,3	33,3-59,6	3	50,0	14,1-85,9	0,86
2	1	1,9	0-7,1	3	50,0	14,1-85,9	<0,001
3	22	40,7	28,1-54,0	0	0,0		0,049
4	6	11,1	4,2-20,8	0	0,0		0,39
2 і більше	29	53,7	40,4-66,7	3	50,0	14,1-85,9	0,86

Аналізуючи вказане, ХЛ, МЖ та гнійний холангіт частіше діагностовано серед пацієнтів з НТЕУ ($p < 0,05$ з групою пацієнтів з ТЕУ). Тоді як у групі пацієнтів з ТЕУ половина хворих мали місцевий перитоніт, перивезікальний абсцес та перфорацію ЖМ.

Всього серед 54 пацієнтів з НТЕУ було зареєстровано 117 випадків

первинних загальнохірургічних ускладнень, в середньому на 1 пацієнта припадало 3,0 ускладнення, тоді як серед 6 пацієнтів з ТЕУ виявлено 9 ускладнень - в середньому 1,5 ускладнення на 1 пацієнта. У пацієнтів з НТЕУ найчастіше зустрічались по одному (46,3%) або по три ускладнення (40,7%, $p < 0,05$ з групою ТЕУ), тоді як у пацієнтів з ТЕУ у половині випадків було по 1 ускладненню і в половині – по два ускладнення ($p < 0,05$ з НТЕУ).

Аналіз частоти загальнохірургічних ускладнень за заключним діагнозом серед всіх пацієнтів з ГКХ показав, що найчастіше зустрічались ХЛ (27 хворих - 13,6%), МЖ (25 - 12,6%) та місцевий перитоніт (19 - 9,2%).

Порівнюючи поширеність ускладнень, діагностованих у стаціонарі, поміж досліджуваними групами, встановлено, що у групі пацієнтів з НТЕУ половина хворих мали ускладнення ХЛ (51,9%) та практично половина – МЖ (48,15%), тоді як у пацієнтів з ТЕУ таких ускладнень не було (таблиця 3.1.2).

Слід відмітити, що місцевий перитоніт в обох групах був присутній у близько третини пацієнтів (31,5%) хворих з НТЕУ та 33,3% пацієнтів з ТЕУ. Серед інших значно розповсюджених загальнохірургічних ускладнень у групі пацієнтів з НТЕУ зустрічались холангіт та стенозуючий папіліт, проте у групі пацієнтів з ТЕУ таких ускладнень не було. Натомість у групі пацієнтів з ТЕУ третина хворих мали перивезікальний абсцес (на відміну від хворих з НТЕУ – 14,8%, $p > 0,05$), перфорацію ЖМ (у пацієнтів з НТЕУ – 1,9%, $p < 0,01$) та дифузний перитоніт (у пацієнтів з НТЕУ його не було).

Загалом у стаціонарі було діагностовано серед всіх пацієнтів 124 загальнохірургічних ускладнення, що в середньому складає 2,0 ускладнення на одного пацієнта. У групах пацієнтів з НТЕУ та з ТЕУ суттєвих відмінностей у кількості ускладнень не було: медіанне значення в групі з НТЕУ становило 2,0 ускладнення на 1 пацієнта (114 ускладнень), у групі з ТЕУ – 2,0 ускладнення на 1 пацієнта (10 ускладнень). Відповідно, по 1 ускладненню мали близько третини досліджуваних в кожній групі: 37,0% та 33,3%; по 2 і більше – решта: 62,9% пацієнтів з НТЕУ та 66,7% пацієнтів з ТЕУ ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1.2 – Розподіл загальнохірургічних ускладнень у пацієнтів з НТЕУ та ТЕУ ГКХ за заключним діагнозом

Показники	Пацієнти з НТЕУ (n=54)			Пацієнти з ТЕУ (n=6)			p(χ^2)
	n	%	95%ДІ	n	%	95%ДІ	
ХЛ	28	51,9	38,6-64,9	0	0,0		0,016
МЖ	26	48,2	35,0-61,4	0	0,0		0,024
Місцевий перитоніт	17	31,5	19,9-44,4	2	33,3	4,6-72,2	0,93
Холангіт	13	24,1	13,7-36,3	0	0,0		0,17
Перивезікальний абсцес	8	14,8	6,7-25,4	2	33,3	4,6-72,2	0,25
Стенозуючий папіліт	8	14,8	6,7-25,4	0	0,0		0,31
Біліарний панкреатит	3	5,6	1,1-13,2	0	0,0		0,55
Поліорганна недостатність	3	5,6	1,1-13,2	0	0,0		0,55
Емпієма ЖМ	2	3,7	0,4-10,3	0	0,0		0,63
Перфорація ЖМ	1	1,9	0-7,1	2	33,3	4,6-72,2	0,001
Абдомінальний сепсис	1	1,9	0-7,1	1	16,7	0,04-53,5	0,06
Підпечінковий абсцес	1	1,9	0-7,1	1	16,7	0,04-53,5	0,06
Перивезікальний інфільтрат	1	1,9	0-7,1	0	0,0		0,74
Зовнішня жовчна нориця	1	1,9	0-7,1	0	0,0		0,74
Дифузний перитоніт	0	0,0		2	33,3	4,6-72,2	<0,001

Щодо ТЕУ, то у пацієнтів з ГКХ було діагностовано два таких ускладнення: ТЕЛА дрібних гілок та ТГВ, які у групі пацієнтів з ТЕУ ГКХ (n=6) були розподілені в однаковій кількості (по три випадки, що становить

50,0% у підгрупі).

Аналіз наявності супровідної патології у досліджуваних пацієнтів показав, що її мали 132 хворих - 64,1% з ГКХ. Найбільш поширеними захворюваннями були ГХ та ІХС: їх мало близько половини від усіх пацієнтів: 63 - 48,1% та 62 - 47,1% відповідно.

Оцінка їх поширення в окремих групах показала суттєво вищу частоту обох захворювань у пацієнтів з ТЕУ: 83,3%, що є в двічі більше, ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ (41,78%, $p < 0,05$) (рисунок 3.1.1).

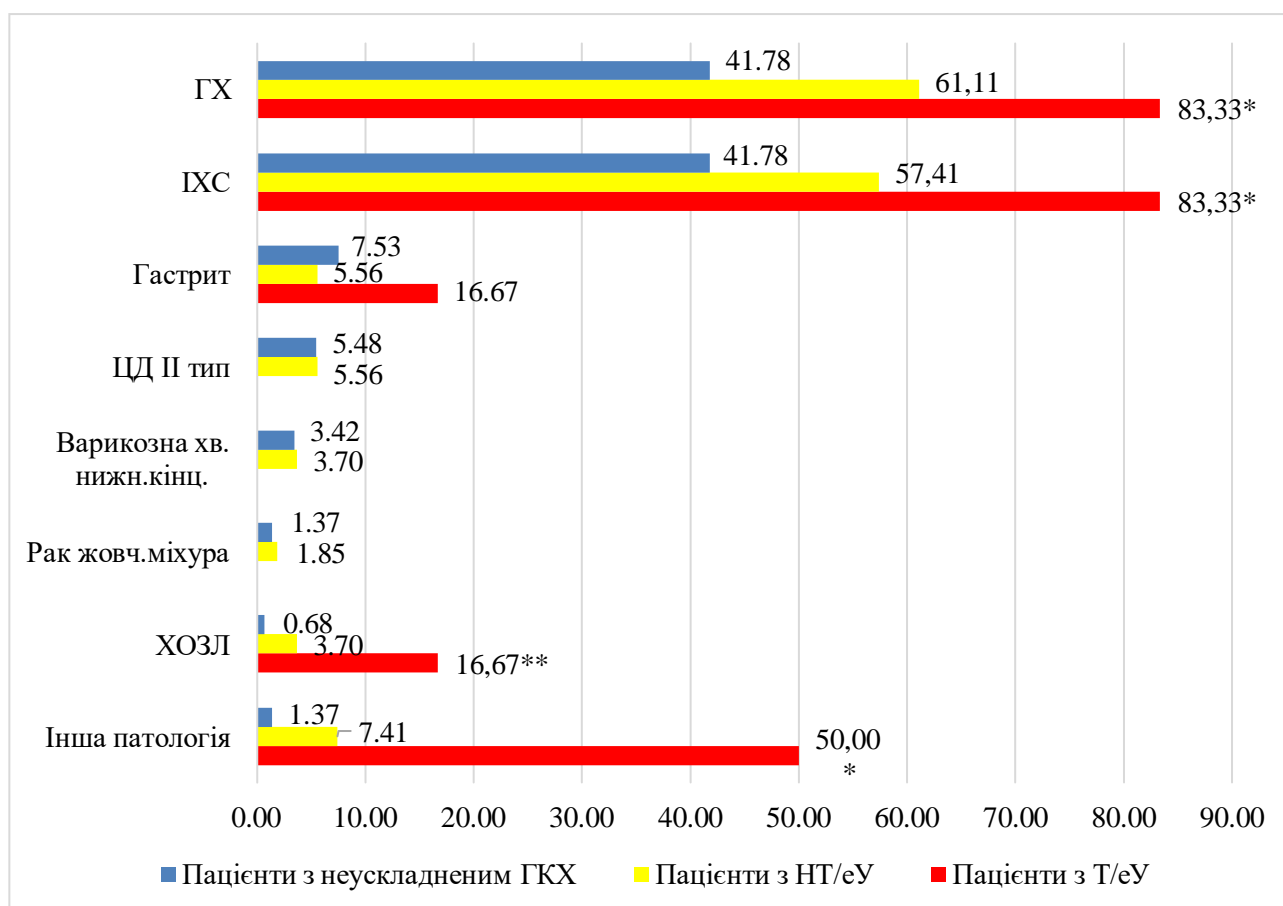


Рисунок 3.1.1 - Структура супровідної патології у пацієнтів з ГКХ (%)

Примітка: * - $p < 0,05$ з пацієнтами з неускладненим ГКХ

** - $p < 0,01$ з пацієнтами з неускладненим ГКХ

У пацієнтів з НТЕУ ці захворювання серцево-судинної системи також зустрічались суттєво частіше, ніж у групі пацієнтів з неускладненим ГКХ: 61,1% хворих на ГХ ($p < 0,05$) та 57,4% хворих на ІХС ($p < 0,05$).

Також серед супровідної патології слід відмітити загострення хронічного гастриту, яке теж було значно більш поширене у пацієнтів з ТЕУ: 16,7% проти

7,5% у пацієнтів з неускладненим ГКХ та 5,6% у пацієнтів з НТЕУ ($p > 0,05$). Хронічні обструктивні захворювання легень в 24,5 рази частіше було наявним у пацієнтів з ТЕУ (16,7%), ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ (0,7%, $p < 0,01$) та в 4,5 рази частіше від пацієнтів з НТЕУ (3,7%, $p > 0,05$).

Серед іншої супровідної патології у групах з ускладненнями зустрічались випадки портального цирозу, тоді як у пацієнтів з неускладненим ГКХ він не реєструвався: 3,7% ($p < 0,05$) у пацієнтів з НТЕУ та 16,7% ($p < 0,01$) у пацієнтів з ТЕУ. Гостре порушення мозкового кровообігу (або стан після нього) зустрічалось тільки у хворих з ТЕУ. Його було діагностовано у третини пацієнтів цієї групи (33,3%, $p < 0,01$).

Таким чином, можна підсумувати, що супровідна патологія достовірно частіше спостерігалась в осіб із ТЕУ ГКХ, а саме: ГХ, ІХС, хронічне обструктивне захворювання легень, цироз печінки та гостре порушення мозкового кровообігу (чи стан після нього).

При оцінці кількості одночасної супровідної патології встановлено, що всього було діагностовано 245 випадків захворювань у 132 пацієнтів, в середньому медіанне значення складало 2,0 патології на 1 хворого на ГКХ. Порівняння в групах показало, що найнижчі медіанні значення були у пацієнтів з неускладненим ГКХ – 2,0 патології на 1 пацієнта, а найвищі – у групах із ускладненнями ГКХ: 3,0 патології на 1 пацієнта з ТЕУ ($p < 0,05$) та 2,0 патології на 1 пацієнта з НТЕУ ($p < 0,05$).

Встановлено, що частіше тільки одну супровідну патологію мали пацієнти з неускладненим ГКХ (39,8% хворих), тоді як в групі пацієнтів з НТЕУ таких було лише 20,5% ($p < 0,05$), а в групі пацієнтів з ТЕУ таких не було взагалі. Тобто всі хворі з ТЕУ ГКХ, у яких була наявна супровідна патологія (а це 5 із 6), мали одночасно 2 і більше захворювання. Дві і більше патології також мали 60,2% хворих із неускладненим ГКХ та 79,5% хворих із НТЕУ ($p < 0,05$).

Дослідження середніх показників лабораторних аналізів крові показали, що гемоглобін мав найвище медіанне значення у хворих на неускладнений ГКХ - 133,0 г/л, тоді як у пацієнтів з НТЕУ він був нижчий - 125,0 г/л ($p > 0,05$), а у

пацієнтів з ТЕУ навіть нижче референтних значень: 112,5 г/л ($p > 0,05$) (таблиця 3.1.3).

Таблиця 3.1.3 – Серединні значення показників крові пацієнтів з ГКХ

Показники	Пацієнти з неускладненим ГКХ (n=146)		Пацієнти з НТЕУ (n=54)		Пацієнти з ТЕУ (n=6)	
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3
Гемоглобін, г/л	133,0	118,0; 142,0	125,0	111,0; 137,0	112,5	96,0; 131,3
Лейкоцити, 10^9 клітин/л	8,0	5,8; 9,6	8,7	5,2; 12,0	9,4	9,1; 12,8
Білок, г/л	71,0	63,8; 78,5	66,6	18,0; 75,5	59,8	37,9; 69,3
Білірубін, мкмоль/л	12,8	8,1; 17,0	23,2**	13,3; 46,4	25,2	16,6; 26,6
АЛТ, Од/л	25,5	11,3; 43,0	30,5	15,0; 71,3	13,5	7,8; 18,8
АСТ, Од/л	27,0	18,5; 36,5	25,5	13,0; 58,0	32,0	22,5; 35,5
Сечовина, ммоль/л	4,8	4,1; 6,1	6,1 [#]	4,9; 11,9	8,1** [#]	7,2; 15,6
Креатинін, мкмоль/л	83,0	64,0; 93,8	94,5* [#]	65,3; 130,0	97,5** [#]	94,5; 162,8
Протромбіновий час, с	17,0	16,0; 18,0	18,0	16,3; 19,0	16,0	14,0; 17,0
Протромбіновий індекс, %	83,3	75,3; 88,2	81,0	70,3; 88,2	93,7	88,5; 96,4
Фібриноген, г/л	5,8	4,0; 7,2	6,3	4,4; 7,3	5,4	4,9; 8,3

Примітка: * – вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з групою з неускладненим ГКХ
 ** – вірогідно ($p < 0,01$) порівняно з групою з неускладненим ГКХ
 # – вірогідно ($p < 0,05$) порівняно між групами з ускладненими діагнозами

Показники лейкоцитів також були відмінними від норми у групі пацієнтів з ТЕУ: 9,4 10^9 /л, тоді як у інших групах порівняння вони були в межах допустимих референтних значень: 8,0 10^9 /л у пацієнтів з неускладненим ГКХ та 8,7 10^9 /л у пацієнтів з НТЕУ ($p > 0,05$).

Біохімічні дослідження гепато-біліарної системи хворих на ГКХ показали нижчі від референтних значень рівні білка в групі пацієнтів з ТЕУ: 59,8 г/л, тоді як в інших досліджуваних групах вони були в межах норми: 71,0 г/л в групі пацієнтів з неускладненим ГКХ та 66,6 г/л у групі пацієнтів з НТЕУ ($p > 0,05$). Показник білірубину в межах допустимих значень норми був лише в групі пацієнтів з неускладненим ГКХ – 12,8 мкмоль/л, тоді як у групах із

ускладненнями ГКХ він перевищував референтні значення: 23,2 мкмоль/л ($p < 0,01$) у пацієнтів з НТЕУ та 25,2 мкмоль/л ($p > 0,05$) у пацієнтів з ТЕУ.

Печінкові ферменти АЛТ та АСТ суттєвих відмінностей у досліджуваних групах не мали, проте практично всі вони були поза межами референтних значень.

Аналіз роботи показників сечовидільної системи показав, що спостерігалися суттєво вищі, ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ, показники сечовини та креатиніну як у пацієнтів з НТЕУ (6,1 ммоль/л та 94,5 мкмоль/л ($p < 0,05$, відповідно), так і у пацієнтів з ТЕУ (8,1 ммоль/л, $p < 0,05$ та 97,5 мкмоль/л ($p < 0,01$, відповідно). Причому медіанне значення сечовини у пацієнтів з ТЕУ було вищим за референтні значення, тоді як в інших групах – в межах норми. Показники креатиніну не перевищували меж норми в усіх групах.

При аналізі гемостазіологічних показників у хворих на ГКХ суттєвих відмінностей у досліджуваних групах не виявлено, проте практично всі показники у більшості груп мали відмінні від референтних значення показників (крім показника протромбінового індексу у групі пацієнтів з ТЕУ). Проте, не дивлячись на відсутність значних відмінностей, слід зазначити, що показники протромбінового часу та фібрину були найвищими у групі пацієнтів з НТЕУ (18,0 с та 6,3 г/л ($p > 0,05$), відповідно), а показник протромбінового індексу – у групі пацієнтів з ТЕУ (93,7 %, $p > 0,05$).

Таким чином, встановлено, що у групі пацієнтів з ТЕУ ГКХ практично всі лабораторні показники (крім креатиніну та протромбінового індексу) виходили за межі референтних значень, а значення показників сечовини та креатиніну були доведено вищими, ніж у групах пацієнтів з неускладненим ГКХ та з НТЕУ ГКХ.

Результати аналізу проведених інструментальних методів дослідження пацієнтам з ГКХ показали, що практично всім пацієнтам Окрім того, 45 пацієнтам (22,3%) було проведено езофагогастродуоденоскопію, у 6 (2,9%) – пункцію черевної порожнини під контролем УСГ та у 2 (0,9%) пацієнтів – її

дренування.

Співставлення цих інструментальних досліджень по окремих групах пацієнтів з ГКХ показало, що УСГ органів черевної порожнини було проведено усім (100%) пацієнтам з ТЕУ та практично всім пацієнтам інших груп: 91,1% хворим з неускладненим перебігом ГКХ та 90,7% хворим з НТЕУ. Суттєвої різниці між показниками груп не виявлено ($p > 0,05$) (рисунок 3.1.2).

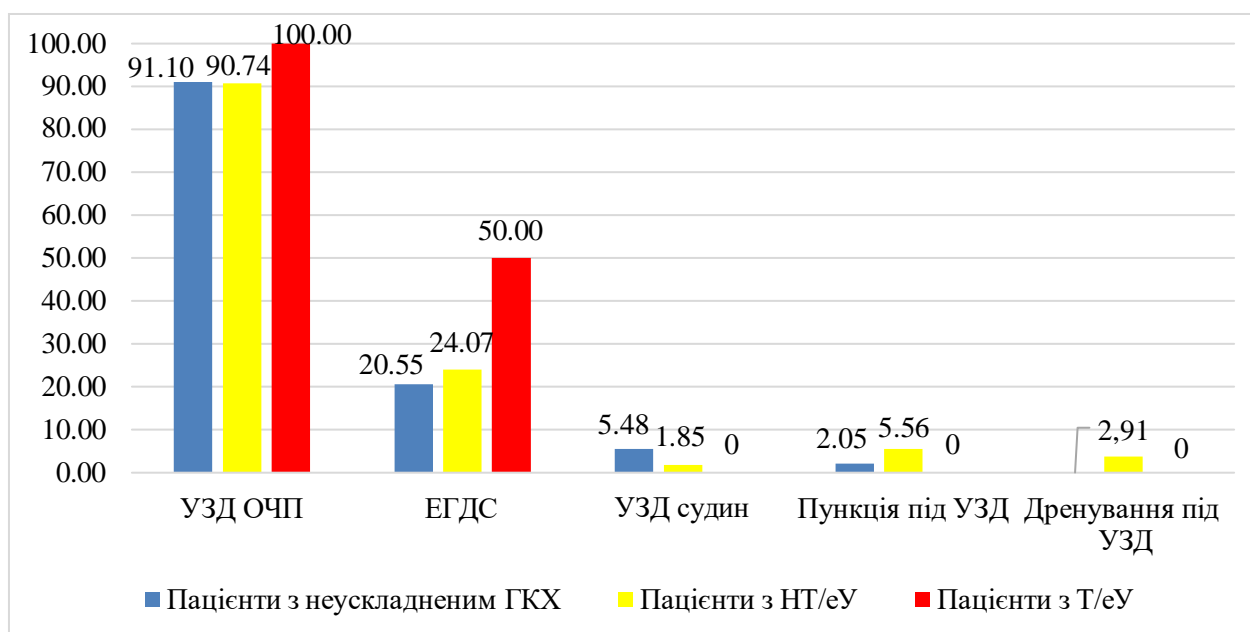


Рисунок 3.1.2 – Діагностичні дослідження у пацієнтів з ГКХ (%)

Решта досліджень (пункція та дренування черевної порожнини під контролем УСГ) проводили лише поодиноким хворим з двох груп: пацієнтам з неускладненим ГКХ та пацієнтам з НТЕУ. Ці дослідження хворим з ТЕУ не проводили.

3.2 Ультрасонографічна характеристика тромбоемболічних ускладнень

УЗКАС вважають високочутливою, неінвазійною маніпуляцією для виявлення венозних тромбозів, відтак, висока діагностична точність дозволяє включати ультразвукову діагностику у стандартизовані схеми обстежень при

підозрінні на ТГВ нижніх кінцівок .

Вивчаючи анатомічні особливості судин, звертали увагу на розташування поверхневих венозних стовбурів (великої, малої підшкірних вен) щодо поверхневої чи глибокої фасції (так званого фасціального “футляра”), подвоєння глибоких або поверхневих венозних стовбурів, гіпоплазію (аплазію) венозних стовбурів, розташування перфорантних вен.

Для оцінки стану вен нижніх кінцівок у пацієнтів з ГКХ виконано УЗКАС в тріплексному режимі (дуплексне ультрасонографічне ангиосканування + кольорове картування кровоплину) згідно рекомендацій конгресу міжнародного товариства флебологів (Сан Дієго, 2003 року). У контексті ультрасонографічного дослідження ретельно обстежили пацієнтів та діагностували патологію глибоких вен нижніх кінцівок як основного чиника ВТЕ.

Завданням дослідження було отримати наступні відомості щодо:

- 1) характеру відтоку з усіх вен нижніх кінцівок;
- 2) недостатності сафено-фemorального та сафено-поплітеального гирл, їх локалізації та діаметру;
- 3) протяжності патологічного рефлюксу глибоких вен стегново-підколінно-гомількового сегменту (патологічним вважали рефлюкс крові понад 0,5 сек.);
- 4) кількості, локалізації, діаметру та дисфункції клапанів перфорантних вен;
- 5) перенесеного венозного тромбозу чи ПТФС вен нижніх кінцівок;
- 6) тромбозу підшкірних, глибоких та перфорантних вен нижніх кінцівок, характеру верхівки тромба та його емболонебезпечності.

У результаті проспективного дослідження і узагальнення даних виявлено 3 (21,4 %) випадків тромбозу в венах гомілок та суральних синусів, з яких усі перебігали безсимптомно. (таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.1 – Частота, локалізація і характер ТГВ у пацієнтів проспективної групи

Показники	Тромбоз вен нижніх кінцівок (n=14)					
	Неускладнений ГКХ (n=5)		Ускладнений ГКХ (n=9)		Всього	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Межа тромба (сегмент вени)						
Гомілкові вени та суральні синуси	1	20	2	22,2	3	21,4
Підколінна вена нижче сафено-поплітеального гирла	1	20	1	11,1	2	14,3
Підколінна вена вище сафено-поплітеального гирла	1	20	1	11,1	2	14,3
Поверхнева стегнова вена	1	20	1	11,1	2	14,3
Загальна стегнова вена нижче сафено-фemorального гирла	1	20	0	0	1	7,1
Загальна стегнова вена вище сафено-фemorального гирла	0	0	1	11,1	1	7,1
Зовнішня клубова вена	0	0	2	22,2	2	14,3
Загальна клубова вена	0	0	1	11,1	1	7,1
Сторона ураження						
Права	2	40	3	33,3	5	35,7
Ліва	3	60	6	66,7	9	64,3
Обструктивність тромба						
Оклюдійний	0	0	1	11,1	1	7,1
Пристінковий (безсимптомний)	5	100	8	88,9	13	92,9

Тромбоз підколінної вени виявлено у 2 (14,3%), поверхневої стегнової вени – у 2 (14,3%), загальної стегнової – у 2 (14,3%) та клубових вен – у 3 (21,4%)

пацієнтів. Усі ці випадки проявлялися клінічно, а саме ознаками набряку кінцівки, пастозності та больового синдрому Білатеральних та монополярних тромбозів вен нижніх кінцівок не виявлено.

Якщо верхівка тромба не кріпилась до судинної стінки, вільно зміщувалась під час акту дихання або при покашлюванні оперованого, спостерігалось “обтікання” останньої при кольоровому картуванні у тріплексному режимі флотацію вважали ембологенною, (рисунок 3.2.1, 3.2.2). Це виявлено у 3 (21,4%) випадках (таблиця 3.2.2).



Рисунок 3.2.1 – Флотуючий тромб загальної стегнової вени

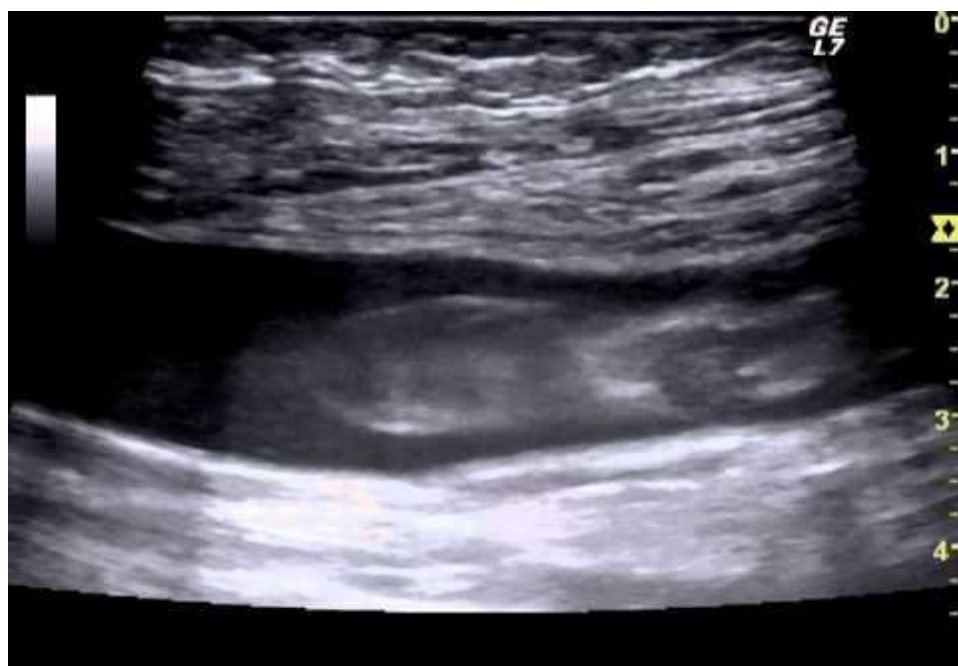


Рисунок 3.2.2 – Флотуючий тромб поверхневої стегнової вени

Таблиця 3.2.2 – Ембологенна флоатація у пацієнтів проспективної групи

Показники	ТГВ					
	Неускладнений ГКХ		Ускладнений ГКХ		Всього	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Без ознак флоатації	4	80	7	77,8	11	78,6
Флотуюча верхівка тромба	1	20	2	22,2	3	21,4
Разом	5	100	9	100	14	100

При подальшому скринінгу УЗКАС відзначено фіксацію верхівки тромба до стінки судини в середньому на 5-6 добу спостереження.

3.3. Особливості хірургічного і медикаментного лікування та вплив їх на виникнення венозних тромбозів й емболій

Переважній більшості (198 - 96,1%) пацієнтів з ГКХ проводили хірургічне втручання. Вісім пацієнтів (3,9%) відмовились від проведення операційних втручань і їм застосовували лише медикаментну терапію. Всі ці пацієнти належали до групи з неускладненим ГКХ, їх частка в цій групі склала 5,5 % хворих.

Всього було використано три основних методи хірургічного втручання: ЛХЕ, яку поводи́ли 129 пацієнтам з ГКХ (62,6%), ВХЕ – 61 пацієнту (29,6%) та втручання на ЖП (папілотомія, літоекстракція, балонна дилатація та стентування) – 33 пацієнтам (16,0%).

ЛХЕ проводили найчастіше пацієнтам з ГКХ без ускладнень (148 - 72,6%) випадків, натомість хворим з НТЕУ її провели тільки в 82 - 40,7% ($p < 0,01$), а особам з ТЕУ ускладненнями – у 16,7% ($p < 0,01$) (рисунок 3.3.1).

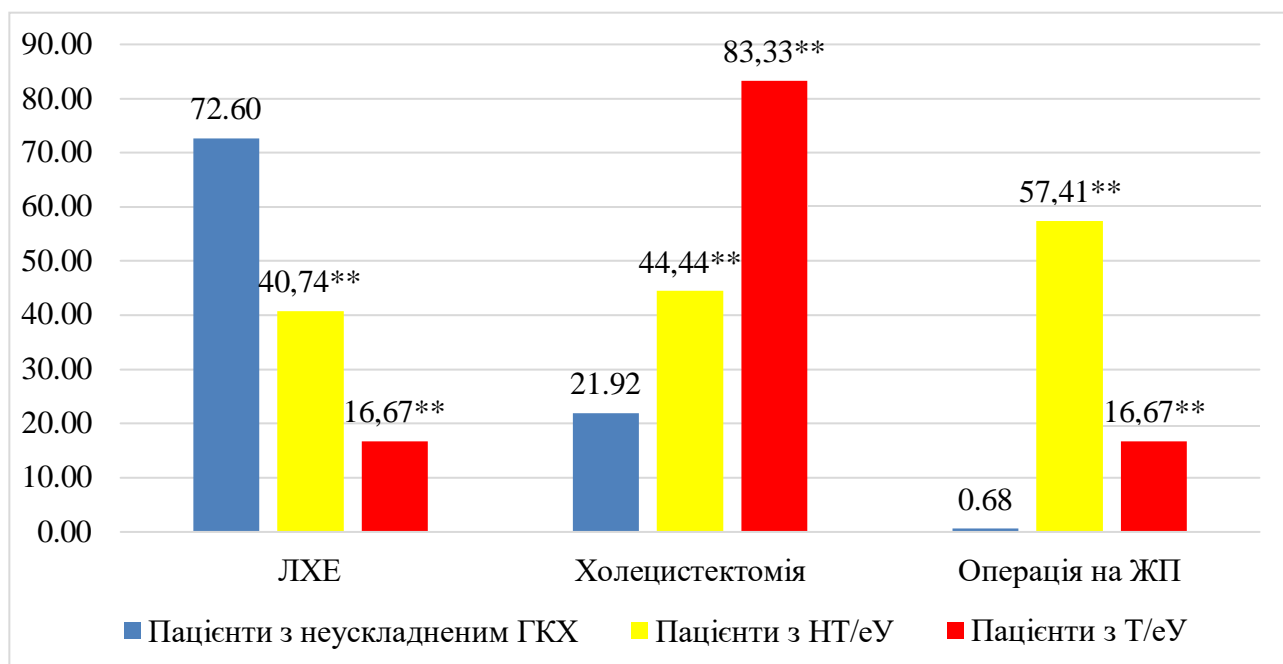


Рисунок 3.3.1 – Розподіл операційних втручань у пацієнтів з ГКХ (%)

Примітка: ** - $p < 0,01$ порівняно з пацієнтами з неускладненим ГКХ

ВХЕ найбільш часто застосовували для пацієнтів з ТЕУ – у 83,3% випадків, тоді як для хворих з НТЕУ – у 44,4% випадків. Для пацієнтів без ускладнень її виконували суттєво рідше: лише для кожного п'ятого пацієнта (21,92%, $p < 0,01$ порівняно з іншими групами).

Операцію на ЖП проводили у групі з неускладненим ГКХ тільки одному пацієнту (0,68%), так само як і групі з ТЕУ – 16,7%. У обох пацієнтів ця операція була поєднана ще з операцією на ЖМ, а пацієнту з ТЕУ також було проведено ЕРХПГ, ЕПСТ та ЛЕ. Тоді як пацієнтам групи з НТЕУ операційні втручання на ЖП виконували у понад половині випадків (57,4%). Найчастіше цим пацієнтам проводили ендоскопічні втручання та видалення конкрементів – по 83,9% випадків, що вірогідно частіше ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами з неускладненим ГКХ (рисунок 3.3.2).

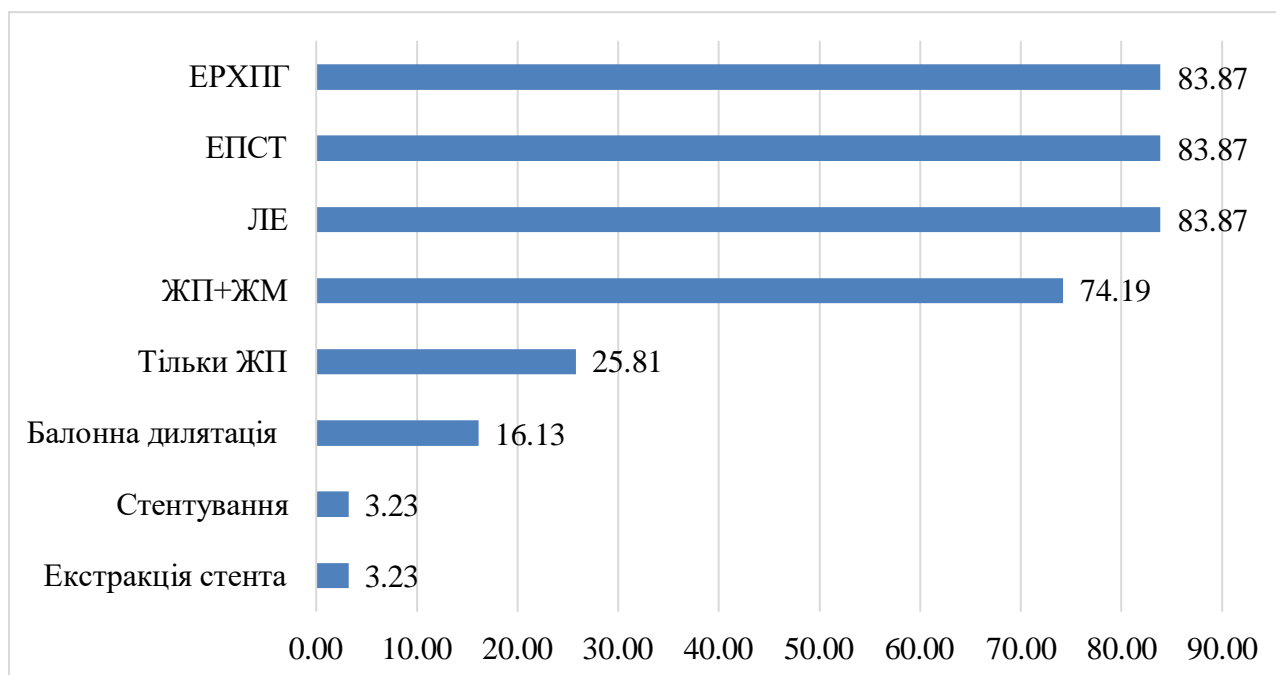


Рисунок 3.3.2 – Типи операційних втручань на ЖП у пацієнтів з НТЕУ (%)

Значній частині пацієнтів з НТЕУ також проводили поєднані операції на ЖП та на ЖМ – 74,2% випадків. Лише кожний четвертий мав операційне втручання тільки на ЖП без інших додаткових операцій – 25,8% випадків. Поодиноким пацієнтам проводили також балонну дилатацію (16,1%), стентування та екстракцію стента – по 3,23 %.

Середня тривалість усіх операцій у 206 пацієнтів з ГКХ складала 65,0 хвилин, причому найбільша тривалість була ВХЕ – 95,0 хв, тоді як ЛХЕ тривала 60,0 хв, а операція на ЖП – 65,0 хвилин.

Аналіз середньої тривалості операційних втручань окремо по досліджуваних групах показав, що у пацієнтів з неускладненим ГКХ операції були достовірно найкоротшими (60,0 хвилин, $p < 0,01$), ніж у пацієнтів з ускладненнями: у 1,4 рази з хворими з НТЕУ (82,5 хвилин) та у 2,3 рази з хворими з ТЕУ (140,0 хвилин) (таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.3.1 – Серединні значення тривалості операційних втручань серед пацієнтів з ГКХ досліджуваних груп (в хвилинах)

Показники	Пацієнти з неускладненим ГКХ (n=146)		Пацієнти з НТЕУ (n=54)		Пацієнти з ТЕУ (n=6)	
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3
ЛХЕ	60,0	45,0; 70,0	62,5**	38,5; 85,0	95,0*	95,0; 95,0
КХЕ	90,0	66,0; 95,0	120,0***#	97,5; 141,3	185,0***#	80,0; 215,0
Операція на ЖП	165,0	165,0; 165,0	65,0**	20,0; 124,0	60,0**	60,0; 60,0
Всі операції	60,0	45,0; 88,8	82,5**	38,5; 126,0	140,0**	83,8; 207,5

Примітка: * – вірогідно ($p < 0,05$) порівняно з групою з неускладненим ГКХ

** – вірогідно ($p < 0,01$) порівняно з групою з неускладненим ГКХ

– вірогідно ($p < 0,05$) порівняно між групами з ускладненими діагнозами

Аналогічні зміни прослідковуються із ЛХЕ, яка була найдовшою у пацієнтів з ТЕУ – 95,0 хвилин, а найкоротшою – у пацієнтів з неускладненим ГКХ: 60,0 хвилин ($p < 0,05$). У пацієнтів з НТЕУ ЛХЕ тривала 62,5 хвилини, що також було суттєво більше, ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ ($p < 0,01$).

Середня тривалість КХЕ також була найбільшою у пацієнтів з ТЕУ – 185,0 хвилин, що було вдвічі більше, ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ (90,0 хвилин, $p < 0,01$), та в 1,5 рази – ніж у пацієнтів з НТЕУ (120,0 хвилин, $p < 0,05$).

Отже, в пацієнтів з ТЕУ спостерігалися вірогідно триваліші такі операційні втручання як ЛХЕ та ВХЕ, ніж в інших досліджуваних групах пацієнтів.

Співставлення частоти операційних втручань за тривалістю до 1 години і більше 1 години показало, що більше половини всіх проведених операцій у пацієнтів з ГКХ тривало понад годину (53,0%), і, відповідно, менше години тривало 46,9% усіх хірургічних операцій. Серед усіх типів операційних

втручань у пацієнтів з ГКХ найбільша частка операцій з тривалістю понад 1 годину припадала на ВХЕ: 85,3% операцій. Видовження операції спричинене виконанням лапаротомного доступу та його зашиванням при завершенні втручання. На другому місці – операції на ЖП: більше половини їх всіх тривали понад годину (51,5%), на останньому місці – ЛХЕ: 41,9% від усіх операцій цього виду.

Порівняння за показником тривалості операційних втручань понад 1 годину окремо по досліджуваних групах показало, що переважна більшість (83,3%) пацієнтів з ТЕУ мали хірургічні операції більше 1 години, тоді як у пацієнтів з НТЕУ тривалість всіх операцій більше 1 години виявлена у понад половини хворих (64,8%), що є достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з неускладненим ГКХ (47,1%). Останнє є зрозумілим внаслідок того, що при наявності загальнохірургічних ускладнень ГКХ виникають труднощі у анатомічній верифікації позапечінкових жовчних протоків.

Оцінка вказаного показника за окремими типами операцій показала суттєві відмінності в групах для операції ВХЕ. Так, встановлено, що у всіх прооперованих пацієнтів хворих з НТЕУ ВХЕ тривала понад 1 годину, тоді як в групі пацієнтів з ТЕУ таких було 80,0% ($p < 0,05$), а в групі пацієнтів з неускладненим ГКХ 75,0% пацієнтів мали операцію понад 1 годину ($p < 0,01$) (рисунок 3.3.2).

ЛХЕ тривала понад 1 годину у всіх пацієнтів з ТЕУ, у половини пацієнтів з НТЕУ (50,0%) та у 39,6% пацієнтів з неускладненим ГКХ, проте доведених відмінностей між цими показниками не встановлено ($p > 0,05$).

Так само без суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) були показники часток пацієнтів, в яких операційне втручання на ЖП тривало більше 1 години. До них належать всі пацієнти з групи з неускладненим перебігом ГКХ та понад половини (51,6%) пацієнтів з НТЕУ. У всіх хворих з ТЕУ операція на ЖП тривала менше 1 години.

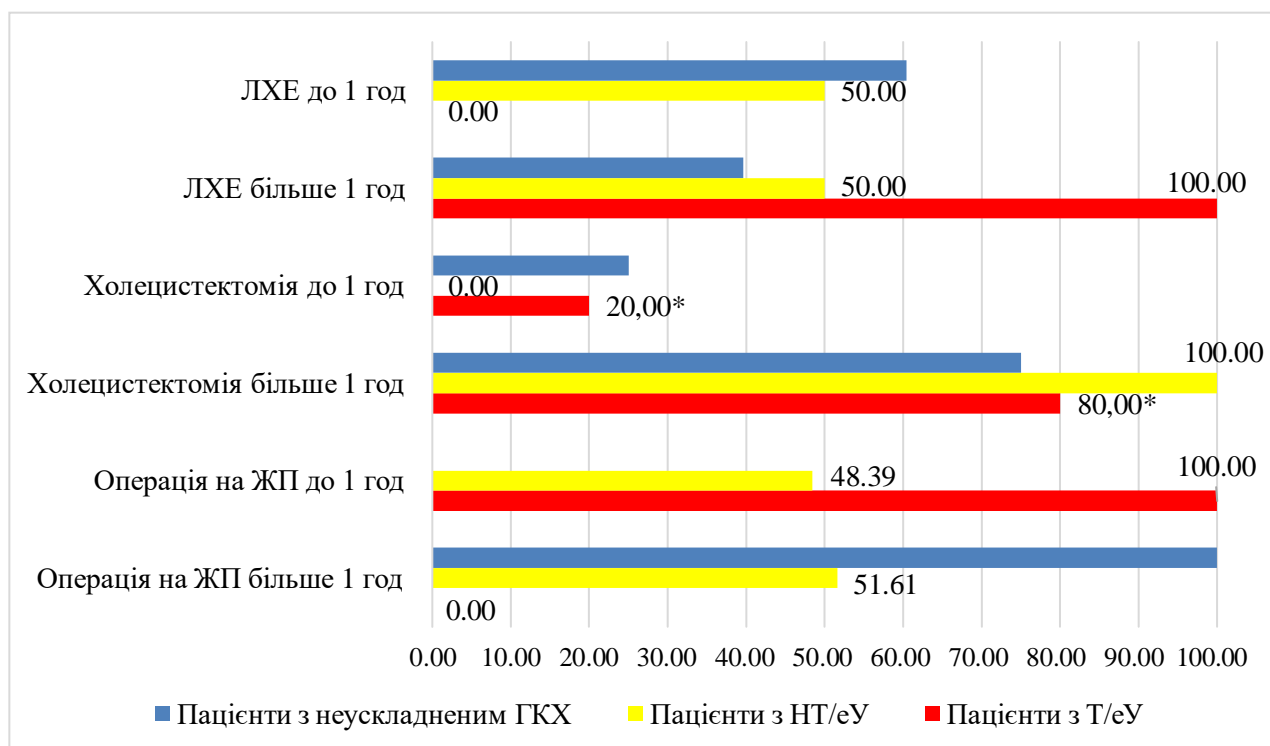


Рисунок 3.3.2 – Розподіл часток операційних втручань за тривалістю до 1 години та більше 1 години у пацієнтів з ГКХ досліджуваних груп (%)

Примітка: * - $p < 0,05$ з пацієнтами з НТЕУ

** - $p < 0,01$ з пацієнтами з НТЕУ

Антикоагулянтну профілактику ТЕУ отримало всього 46 пацієнтів з ГКХ (22,3%), яка тривала, в середньому, впродовж 6,0 днів. З числа цих пацієнтів практично половина (45,7%) отримали еноксапарин у дозі 4000 МО анти-Ха (0,4 мл) підшкірно, більше третини (34,8%) – у дозі 2000 МО анти-Ха (0,2 мл) підшкірно. Окрім того, 1 пацієнту (2,2%) проводили профілактику препаратом дальтепарин у дозі 2850 МО анти-Ха (0,3 мл) п/ш 1 раз на добу.

Аналіз проведення антикоагулянтної профілактики окремо по групах пацієнтів з ГКХ показав, що лікування еноксапарином у меншій дозі (0,2 мл) найчастіше проходили пацієнти з ТЕУ (66,7%), тоді як пацієнти з НТЕУ зазвичай отримували цей препарат у більшому дозуванні (0,4 мл) (62,5%, $p > 0,05$) (рисунок 3.3.3). Виявлена тенденція підтверджує повідомлення спеціальної літератури, що часто визначення ступеня ризику ВТЕ є хибним і це призводить до використання заниженої дози низькомолекулярних гепаринів для профілактики цих ускладнень.

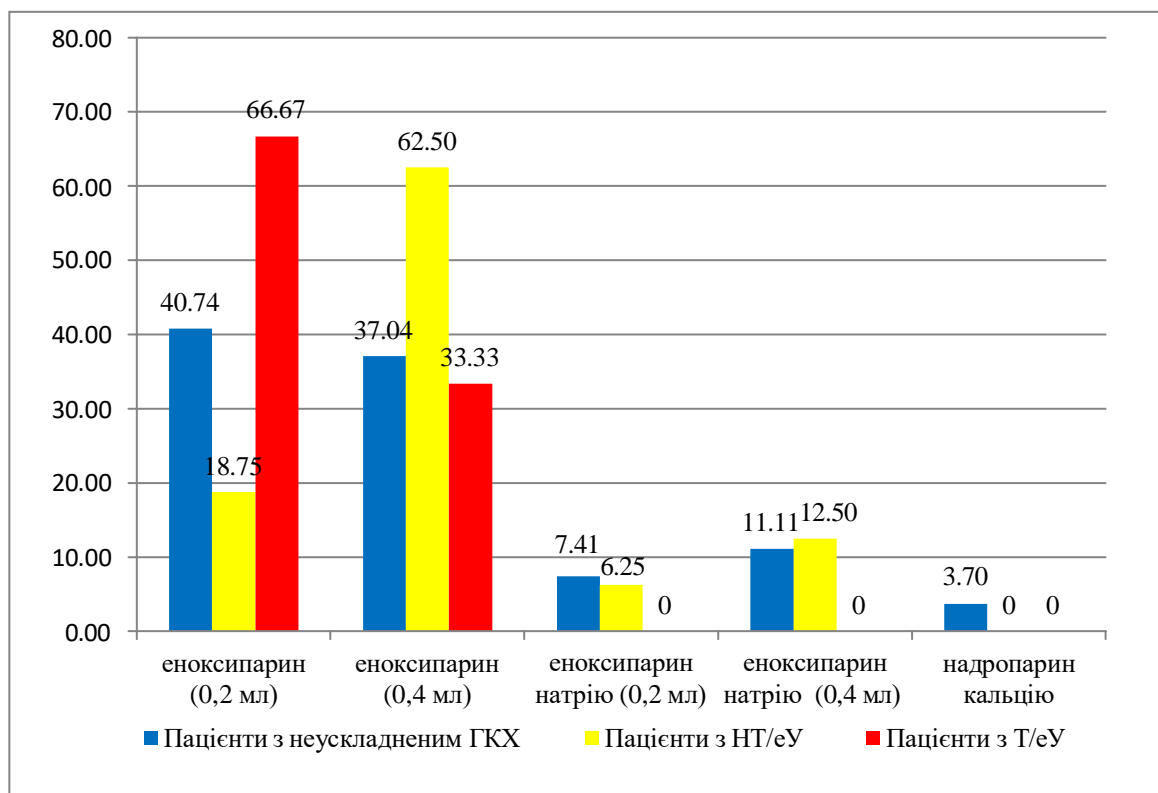


Рисунок 3.3.3 – Антикоагулянтна профілактика ТЕУ у пацієнтів з ГКХ (%)

Пацієнти з неускладненим ГКХ практично в рівних частках проходили профілактику ТЕУ еноксапарином 0,2 мл (40,7% пацієнтів) та 0,4 мл (37,0% пацієнтів). Інші антикоагулянтні препарати отримала незначна кількість пацієнтів лише двох груп: хворі з неускладненим ГКХ та хворі з НТЕУ. Достовірних відмінностей в досліджених групах стосовно застосування у пацієнтів різних антикоагулянтних препаратів не спостерігалось.

Відтак, середня тривалість антикоагулянтної профілактики у пацієнтів з неускладненим ГКХ та НТЕУ становила 7,0 днів. Скорочений курс останньої був спричинений появою геморагічних ускладнень (синці на шкірі в місці ін'єкцій, кривавлення післяопераційної рани). У пацієнтів з діагностованими ВТЕ застосовано лікувальні дози НМГ впродовж 3 діб з переходом на пероральні форми.

Практично всі пацієнти з ГКХ були успішно проліковані та виписані зі стаціонару (199 - 96,6%), проте 7 хворих на ГКХ померли (3,4%), причому у групі пацієнтів з ТЕУ ГКХ таких хворих було найбільше – третина (33,3%, n=2) ($p < 0,05$ порівняно з іншими групами) (рисунок 3.3.4).

У двох померлих з групи з ТЕУ безпосередньою причиною смерті була – ниркова (1 пацієнт) та поліорганна недостатність (1 пацієнт).

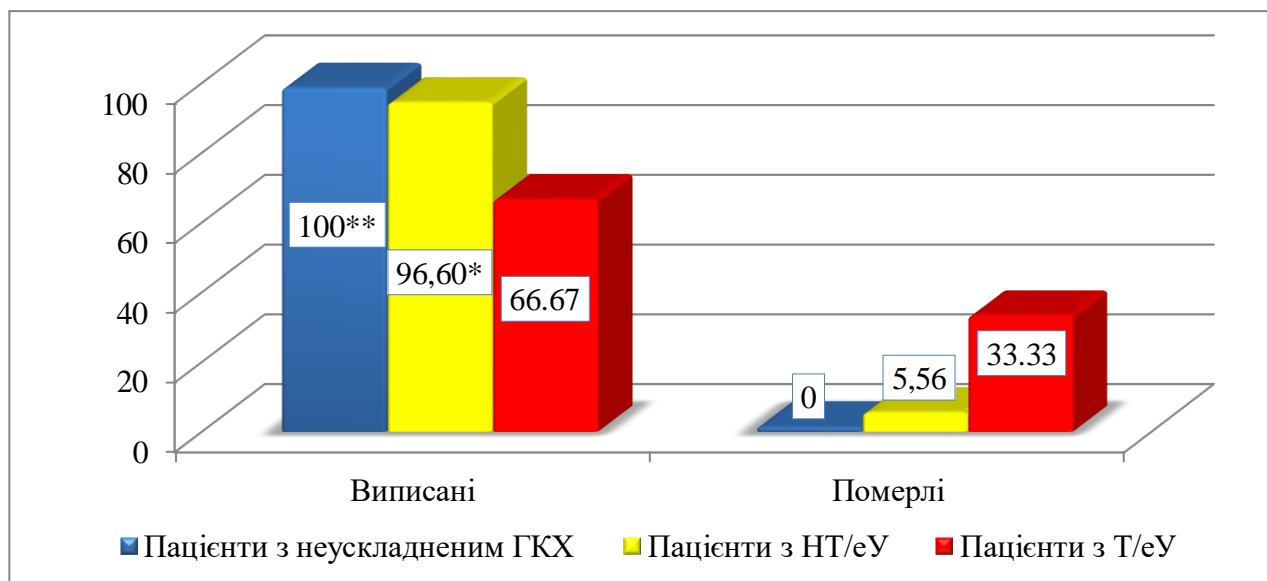


Рисунок 3.3.4 – Розподіл виписаних та померлих пацієнтів з ускладненими та неускладненими формами ГКХ (%)

Примітка: * - $p < 0,05$ з пацієнтами з ТЕУ

** - $p < 0,01$ з пацієнтами з ТЕУ

У групі пацієнтів з НТЕУ ГКХ померло 3 пацієнтів (5,6%), в яких основною причиною смерті були ГКХ, ускладнений гнійним холангітом; безпосередньою причиною смерті, відповідно, – серцево-судинна недостатність та сепсис. У всіх померлих цієї групи одним із супровідних діагнозів була ІХС (100%), крім того: у двох – ГХ та емфізема легень (66,7%) та по одному випадку (по 33,3%): хронічний гепатит, хронічний пієлонефрит, портальний цироз, миготлива анемія, ХОЗЛ, плеврит, енцефалопатія.

З-поміж пацієнтів з неускладненим ГКХ померли двоє пацієнтів з причини ГКХ (1,4%). Серед безпосередніх причин їх смерті були серцева та поліорганна недостатність.

Висновок: пацієнти з ТЕУ ГКХ мали більший ризик летального вислідку, ніж пацієнти з НТЕУ чи пацієнти з неускладненим ГКХ.

Матеріали, викладені у розділі, опубліковано в наступних публікаціях:

1. Кавка М.Р. Тромбоемболічні ускладнення у хворих з гострим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // ActaMedicaLeopolinesia.- 2022.- Т.28, №3-4.- С. 114-125. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.114>

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ ТА ЕМБОЛІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І ЙОГО УСКЛАДНЕННЯМИ

Наявність великої кількості та варіабельність чинників ризику ВТЕ, їх різний вплив на розвиток ТГВ в умовах досить короткого передопераційного часу підготовки хворих з ГКХ, поєднання показників у різноманітних комбінаціях визначають необхідність пошуку найбільш вірогідних факторів стосовно ВТЕ в ургентній біліарній хірургії. З цією метою за ходом дослідження нами проаналізовано низку факторів ризику ВТЕ у 101 пацієнта, які перебували на стаціонарному лікуванні з ГКХ та його ускладненнями. Визначення більшості сигніфікантних факторів серед хворих проспективної групи дослідження з неускладненим ГКХ порівняли з відповідними обчисленнями групи з ускладненим. В результаті виокремлено 14 статистично вірогідних чинників, на основі яких у подальшому опрацьовано прогностичні показники та об'єктивізований прогностичний метод обчислення ступеня ризику ВТЕ у пацієнтів з ГКХ.

4.1 Фактори ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом

Для виявлення та аналізу факторів ризику виникнення ВТЕ було оцінено ряд лабораторних показників, зокрема коагуляційний потенціал пацієнтів із визначенням рівнів наступних показників зсідання крові: протромбінового індексу, загального фібриногену, D-димерів та МНВ. Показники оцінювали перед операцією (доступні для їх виконання), на першу та третю добу післяопераційного періоду, а також на час виписки пацієнтів зі стаціонару (таблиця 4.1.1).

Таблиця 4.1.1 - Серединні значення показників системи зсідання крові у пацієнтів клінічних підгруп (Me [25%; 75%])

Показник	Підгрупа 1А			Підгрупа 1В		
	1 доба	3 доба	На час виписки	1 доба	3 доба	На час виписки
Протромбіновий індекс, %	90.7 [85.7; 93.5]	99.3 [96.5; 105.4]	96.7 [93.1; 101.5]	92.3 [84.0; 106.5]*	98.0 [88.9; 106.3]*	99.4 [93.4;107.5]
Загальний фібриноген, г/л	4.0 [3.0; 6.8]	5.3 [4.1; 7.3]	5.1 [3.8; 6.8]	3.4 [2.7; 4.2]*	3.8 [3.4; 4.3]*	4.5 [3.9; 4.9]*
D-димер, мкг/мл	0.8 [0.4; 1.5]	1.3 [0.5; 1.8]	1.4 [0.7; 1.6]	0.7 [0.2; 1.3]	1.0 [0.5; 1.8]*	1.3 [0.8; 2.5]
MNV	1.1 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.0]	1.0 [0.9; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]

* - $p < 0,05$ - порівняно із підгрупою 1А

В обох клінічних підгрупах серединні рівні протромбінового індексу знаходились у межах норми протягом усього часу спостереження. Водночас серединні рівні цього показника у підгрупі 1А виявились достовірно вищими ($p < 0,05$)- порівняно із такими у пацієнтів підгрупи 1В на першу та третю добу післяопераційного періоду.

Серединний рівень загального фібриногену у пацієнтів підгрупи 1А виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно із відповідним у підгрупі 1В протягом усього часу спостереження. Відзначимо також, що серединні значення цього показника у пацієнтів підгрупи 1А знаходились у межах норми лише на першу добу післяопераційного періоду, надалі вони виявились підвищеними із незначною тенденцією до зниження на час виписки із стаціонару.

Звертають увагу підвищені серединні рівні D-димерів у пацієнтів обох клінічних підгруп протягом періоду спостереження, а також їх підвищення з найвищими показниками на час виписки зі стаціонару. Так, серединний рівень D-димерів станом на момент виписки зі стаціонару у підгрупі 1А та підгрупі 1В виявився на 0,6 мкг/мл вищим порівняно із рівнем цього показника станом на першу добу після операційного втручання. Виявлено достовірно вищі ($p < 0,05$) серединні рівні показника на третю добу післяопераційного періоду у пацієнтів підгрупи 1А порівняно із відповідними у підгрупі 1В.

Серединні значення МНВ у пацієнтів обох клінічних підгруп знаходились у межах норми і протягом періоду спостереження достовірно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$).

У сукупності описані особливості серединних рівнів даних показників (зокрема, загального фібриногену і, що найбільш демонстративно, D-димерів) свідчать про підвищений коагуляційний потенціал у пацієнтів підгрупи 1А, що можна інтерпретувати як один із чинників виникнення ВТЕ у даної вибірки хворих.

Для верифікації було визначено ступінь ризику виникнення ВТЕ згідно шкал Caprini (таблиця 4.1.2) та Rogers (таблиця 4.1.3).

Таблиця 4.1.2 - Оцінка ризику виникнення ВТЕ згідно шкали Caprini (Me [25%; 75%] та (%), [95% ДІ])

Показник	Підгрупа 1А	Підгрупа 1В	p
Сума балів	6.5 [4.5; 7.0]	6.0 [4.0; 8.0]	<0,05
Оцінка ризику:			
• Низький, %	0.0[0.04 - 53.5]	4.6[0.9-11.0]	>0,05
• Помірний, %	33.3[4.6 - 72.2]	24.6[15.0-35.7]	>0,05
• Високий, %	66.7[27.8 - 95.4]	69.2[57.6-79.8]	>0,05
• Дуже високий, %	0.0 [0.04 - 53.5]	1.5[0-5.93]	>0,05

Серединне значення суми балів згідно шкали Caprini виявилось достовірно вищим ($p < 0,05$) у підгрупі 1А, складаючи 6.5 балів, порівняно із

6.0 балів у підгрупі 1В, що свідчить про наявність вірогідно вищого ризику виникнення ВТЕ у даній вибірці пацієнтів.

Частка суми балів, що відповідала високому ризику ВТЕ, виявилась найвищою в обох підгрупах і склала у підгрупі 1А 66,7%, у підгрупі 1В – 69,2%. Майже у третини пацієнтів обох клінічних підгруп виявлено помірний ризик виникнення ВТЕ за шкалою Caprini – у 33,3% випадків (підгрупа 1А) та у 24,6% випадків (підгрупа 1В). У жодного із пацієнтів підгрупи 1А не було виявлено ані низького, ані дуже високого ризику виникнення ВТЕ; у підгрупі 1В дуже високий ризик було виявлено в 1 пацієнта (1,5%). Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1.3 - Оцінка ризику виникнення ВТЕ згідно шкали Rogers (Me [25%; 75%] та (%), [95% ДІ])

Показник	Підгрупа 1А	Підгрупа 1В	p
Сума балів	8.0 [6.3; 9.8]	7.0 [6.0; 8.0]	<0,05
Оцінка ризику:			
• Дуже низький, %	33.3[4.6-72.2]	30.8[20.2-42.4]	>0,05
• Низький, %	33.3[4.6 -72.2]	58.5[46.4-70.1]	>0,05
• Помірний, %	33.3 [4.6 - 72.2]	10.8[4.5-19.4]	>0,05
• Дуже високий, %	0.0 [0.04-53.5]	0.0 [0.0-5.93]	>0,05

При оцінці ризику виникнення ВТЕ за шкалою Rogers встановлено, що середнє значення суми балів виявилось достовірно вищим ($p < 0,05$) у пацієнтів підгрупи 1А порівняно із відповідним у підгрупі 1В, що свідчить про наявність істотно вищого ризику виникнення ВТЕ у даній вибірці пацієнтів.

Відзначимо, що у клінічній підгрупі 1А частки балів, які відповідають дуже низькому, низькому та помірному ризику виникнення ВТЕ, виявились однаковими і становили 33,3%. Натомість у підгрупі 1В найбільш вагомою (58,5%) виявилась частка пацієнтів із низьким рівнем ризику ВТЕ згідно шкали Rogers; водночас у близько третини (30,8%) пацієнтів цієї вибірки ризик

виникнення ВТЕ виявився дуже низьким. Дуже високого ризику виникнення ВТЕ не було виявлено у жодного із пацієнтів обох клінічних підгруп. Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

Також оцінено показники ІЛ-1 β , ІЛ-4 (про- та протизапальних цитокінів відповідно) та TNF.

При оцінці рівня ІЛ-1 β відзначено широкі коливання його рівнів в обох клінічних підгрупах: у підгрупі 1А він коливався у межах 2,0-44,0 пг/мл, у підгрупі 1В його коливання виявились дещо ширшими - 0.3-289.8 пг/мл. Серединні значення ІЛ-1 β були підвищеними у підгрупі 1А та становили 14,0 пг/мл. Цей показник виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) у даній вибірці пацієнтів порівняно із підгрупою 1В, де він склав 9,0 пг/мл.

Подібні результати виявлено і при оцінці показників TNF: серединні значення цього цитокіна виявились також підвищеними (13,9 пг/мл) у підгрупі 1А і достовірно вищими ($p < 0,05$), аніж такі у підгрупі 1В (8,8 пг/мл).

Таким чином, серединні рівні ІЛ-1 β та TNF виявились достовірно ($p < 0,05$) вищими у пацієнтів із діагностованим ВТЕ.

Також відзначено доволі широкі коливання рівнів ІЛ-4 у підгрупі 1В, де рівень даного цитокіна коливався у межах 1.6-6.9 пг/мл, у підгрупі 1А показники знаходились у межах 2.1-4.0 пг/мл. Серединні значення рівнів ІЛ-4 виявились у межах норми в обох клінічних підгрупах та достовірно поміж собою не відрізнялись ($p > 0,05$), становлячи 3,5 пг/мл у підгрупі 1А та 3,8 пг/мл у підгрупі 1В (рисунок 4.1.1).

Згідно даних ультрасонографії, варикозно розширені вени нижніх кінцівок було виявлено у близько третини (33,3%) пацієнтів підгрупи 1А та майже удвічі частіше – у 60,0% пацієнтів підгрупи 1В. Натомість у підгрупі 1А не було виявлено жодного випадку ТГВ, у той час, як у підгрупі 1В – у 2 пацієнтів (3,1%). Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

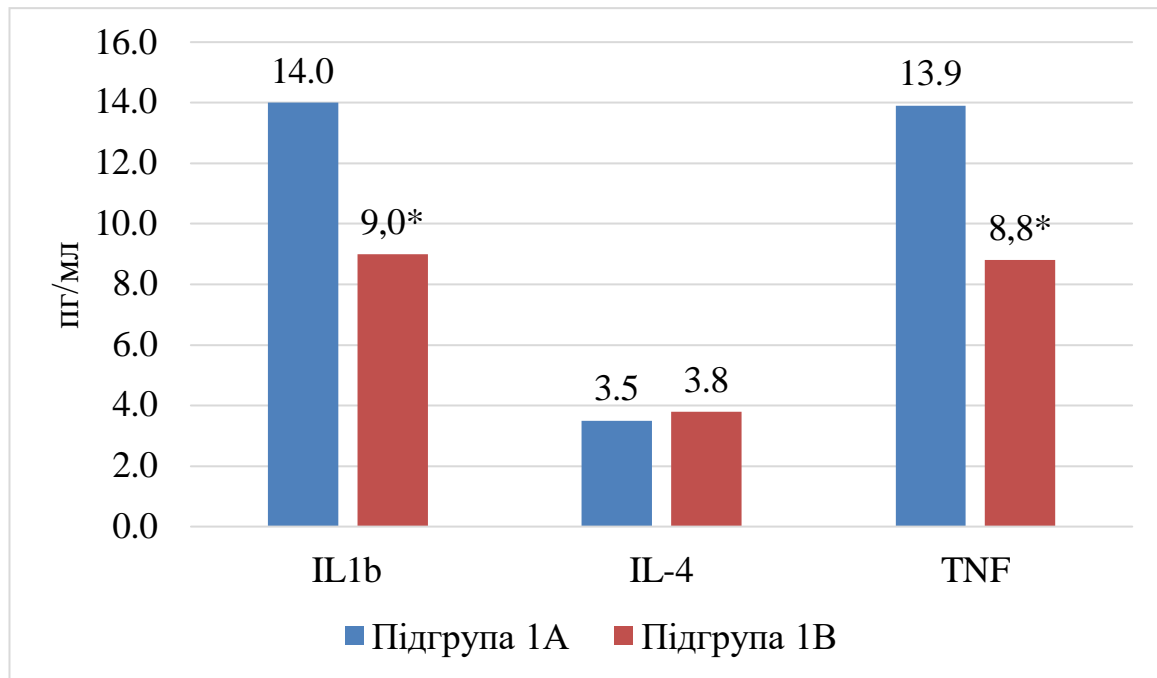


Рисунок 4.1.1 - Серединні значення рівнів цитокінів у пацієнтів клінічних підгруп (Me [25%; 75%])

* - $p < 0,05$ порівняно із підгрупою 1А

Серед інших чинників оцінено наявність чи відсутність прийому антикоагулянтної терапії, еластичного бандажування ніг та ранньої активації пацієнта.

У жодного із пацієнтів підгрупи 1А не застосовано антикоагулянтної терапії, натомість у підгрупі 1В частка таких пацієнтів виявилась достовірно ($p < 0,001$) вищою і становила 24,6% (16 осіб). У структурі використаних препаратів найбільшу частку зайняв ривароксабан – 44,4%, у близько третини випадків (27,8%) було призначено комбінацію ацетилсаліцилової кислоти з гідроксидом магнію, 2 пацієнтам – еноксапарин (11,1%), що проводилось у післяопераційному періоді.

Натомість заходи неспецифічної профілактики виникнення ВТЕ (еластичне бандажування ніг та рання активація пацієнта) були застосовані в усіх пацієнтів обох клінічних підгруп. Тривалість застосованих заходів у підгрупі 1А коливалась від 60 до 120 год, у підгрупі 1В – від 45 до 200 год, серединне значення даного показника склало у підгрупі 1А 90,0 год, у підгрупі

1В – 90,0 год відповідно. Сигніфікантної різниці за вказаними проаналізованими показниками не виявлено ($p > 0,05$).

4.2 Фактори ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом

Вибрані показники, які характеризують коагуляційний потенціал пацієнтів даних підгруп (протромбіновий індекс, загальний фібриноген, D-димери та МНВ), оцінено на першу та третю добу післяопераційного періоду, а також на час виписки пацієнтів зі стаціонару (таблиця 4.2.1).

Таблиця 4.2.1 - Серединні значення рівнів показників системи зсідання крові у пацієнтів клінічних підгруп (Me [25%; 75%])

Показник	Підгрупа 2А			Підгрупа 2Б		
	1 доба	3 доба	На час виписки	1 доба	3 доба	На час виписки
Протромбіновий індекс, %	100.2 [74.6; 111.5]	109.2 [88.8; 116.1]	118.0 [89.8; 122.7]	81.0 [65.3; 94.7]*	97.3 [90.3; 111.1]*	100.1 [94.3;105.1]*
Загальний фібриноген, г/л	4.2 [3.6; 5.9]	5.4 [4.7; 6.4]	5.9 [5.0; 7.6]	3.6 [2.5; 4.5]*	3.7 [3.4; 4.6]*	4.0 [3.1; 5.8]*
D-димери, мкг/мл	2.6 [1.6; 3.1]	3.5 [1.8; 5.0]	4.6 [2.1; 8.1]	1.7 [0.8; 3.6]	2.1 [1.4; 4.9]*	2.5 [1.6; 4.6]*
МНВ	1.1 [1.0; 1.2]	1.0 [0.9; 1.1]	0.9 [0.9; 1.1]	1.1 [1.0; 1.2]	1.0 [0.9; 1.0]	1.0 [1.0; 1.1]

* - $p < 0,05$ порівняно із підгрупою 2А

У підгрупі 2Б серединні рівні протромбінового індексу знаходились у межах норми протягом усього часу спостереження. Натомість у підгрупі 2А цей

показник демонстрував тенденцію до підвищення протягом усього періоду спостереження із найвищими серединними значеннями на час виписки. Важливо відзначити також, що серединні рівні протромбінового індексу у підгрупі 2А виявились достовірно вищими ($p < 0,05$) порівняно із такими у пацієнтів підгрупи 2Б протягом усього періоду спостереження.

Подібну тенденцію відзначено і при аналізі серединних рівнів загального фібриногену у пацієнтів клінічних підгруп. Так, серединний рівень цього показника у пацієнтів підгрупи 2А виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно із таким у підгрупі 2В протягом усього часу спостереження. Відзначимо також, що серединні значення цього показника у пацієнтів підгрупи 2А виявились підвищеними протягом усього часу спостереження із тенденцією до подальшого зростання на час виписки із стаціонару.

Відзначимо, що підвищені серединні рівні D-димерів були виявлені у пацієнтів обох клінічних підгруп протягом усього періоду спостереження, а також зафіксовано прогресивне їх підвищення з найвищими показниками на час виписки зі стаціонару. Так, серединний рівень D-димерів станом на момент виписки зі стаціонару у підгрупі 2А виявився на 2 мкг/мл, а у підгрупі 2В - на 0,8 мкг/мл вищим порівняно із рівнем цього показника станом на першу добу післяопераційного періоду. Достовірно вищі ($p < 0,05$) серединні рівні показника відзначено на третю добу післяопераційного періоду та на час виписки у пацієнтів підгрупи 2А порівняно із такими у підгрупі 2В.

Серединні значення МНВ у пацієнтів обох клінічних підгруп знаходились у межах норми і протягом періоду спостереження достовірно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$).

У сукупності описані особливості серединних рівнів вказаних показників свідчать про підвищений коагуляційний потенціал у пацієнтів підгрупи 2А, що можна інтерпретувати, як один із вагомих чинників виникнення ВТЕ у даній вибірці хворих.

Відповідно було визначено ризик виникнення ВТЕ згідно шкал Caprini (таблиця 4.2.2) та Rogers (таблиця 4.2.3).

Середнє значення суми балів згідно шкали Caprini виявилось дещо вищим у підгрупі 2А, складаючи 10,0 балів, порівняно із 9,5 балів у підгрупі 2В, що свідчить про дещо вищий ризик виникнення ВТЕ в когорті пацієнтів підгрупи 2А.

Таблиця 4.2.2 - Оцінка ризику виникнення ВТЕ згідно шкали Caprini (Me [25%; 75%] та (%), [95% ДІ])

Показник	Підгрупа 2А	Підгрупа 2В	p
Сума балів	10.0 [8.5; 11.5]	9.5 [7.3; 12.0]	>0,05
Оцінка ризику:			
• Низький, %	6.3 [0.01-22.79]	0.0 [0.01-25.8]	>0,05
• Помірний, %	0.0 [0.01-22.8]	7.1 [0.01-25.8]	>0,05
• Високий, %	81.3 [59.2-95.94]	92.9 [74.2-100.0]	>0,05
• Дуже високий, %	12.5 [1.35-32.48]	0.0 [0.01-25.8]	>0,05

Таблиця 4.2.3 - Оцінка ризику виникнення ВТЕ згідно шкали Rogers (Me [25%; 75%] та (%), [95% ДІ])

Показник	Підгрупа 2А	Підгрупа 2В	p
Сума балів	9.5 [8.0; 12.0]	10.5 [8.5; 11.0]	>0,05
Оцінка ризику:			
• Дуже низький, %	6.3 [0.01-22.8]	50.0 [25.0-75.0]	<0,05
• Низький, %	43.8 [21.1-67.8]	50.0 [25.0-75.0]	>0,05
• Помірний, %	43.8 [21.1-67.8]	0.0 [0.01-25.8]	<0,05
• Дуже високий, %	6.3 [0.01-22.8]	0.0 [0.01-25.8]	>0,05

Частка суми балів, що відповідала високому ризику ВТЕ виявилась найвищою в обох підгрупах і склала у підгрупі 2А 81,3%, у підгрупі 2В – 92,9%. Помірний ризик виникнення ВТЕ за шкалою Caprini виявлено у 7,1% випадків у підгрупі 2В та не було виявлено у жодного із пацієнтів підгрупи 2А. Натомість дуже високий рівень виникнення ВТЕ зареєстровано лише у когорті

пацієнтів підгрупи 2А - у 12,5% випадків. Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

При оцінці ризику виникнення ВТЕ згідно шкали Rogers встановлено, що середнє значення суми балів виявилось дещо вищим ($p > 0,05$) у пацієнтів підгрупи 2В порівняно із таким у підгрупі 2А.

Водночас у підгрупі 2А достовірно нижчою ($p < 0,05$) виявилась частка пацієнтів із дуже низьким ризиком виникнення ВТЕ (6,3%) порівняно із підгрупою 2В, де цей показник було зареєстровано у кожного другого пацієнта (50,0%). Відзначимо також, що частка пацієнтів із помірним ризиком виникнення ВТЕ згідно шкали Rogers виявилась достовірно вищою ($p < 0,05$) у підгрупі 2А порівняно із підгрупою 2В і становила 43,8%.

Оцінено показники ІЛ-1 β , ІЛ-4 (про- та протизапальних цитокінів відповідно) та TNF.

Відзначено широкі коливання рівнів ІЛ-1 β в обох клінічних підгрупах. У підгрупі 2А рівень ІЛ-1 β коливався у межах 10,8 – 324,0 пг/мл, у підгрупі 2В його коливання виявились дещо ширшими – 9,4 – 767,6 пг/мл. Середнє значення ІЛ-1 β виявились значно підвищеними в обох клінічних підгрупах: у підгрупі 2А цей показник становив 40,3 пг/мл. Цей показник виявився вищим у підгрупі 2В, де він склав 44,4 пг/мл. Однак, достовірно середнє рівні ІЛ-1 β поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

Подібні результати виявлено і при оцінці показників TNF: середнє значення рівня цього цитокіна виявились також значно підвищеними (32,9 пг/мл) у пацієнтів із діагностованою ВТЕ (підгрупа 2А) і достовірно вищими ($p < 0,05$), аніж такі у підгрупі 2В (31,5 пг/мл).

Також відзначено доволі широкі коливання рівнів ІЛ-4 в обох клінічних підгрупах: так, у підгрупі 2А цей показник коливався у межах 0,0 – 4,5 пг/мл, у підгрупі 2В рівень даного цитокіна коливався у межах 1,6-6,9 пг/мл, у підгрупі 2А рівні показника знаходились у межах 0,0-5,2 пг/мл. Середнє значення рівнів ІЛ-4 виявились у межах норми в обох клінічних підгрупах та достовірно

поміж собою не відрізнялись ($p > 0,05$), становлячи 1,5 пг/мл у підгрупі 2А та 2,3 пг/мл у підгрупі 2В (рисунок 4.2.1).

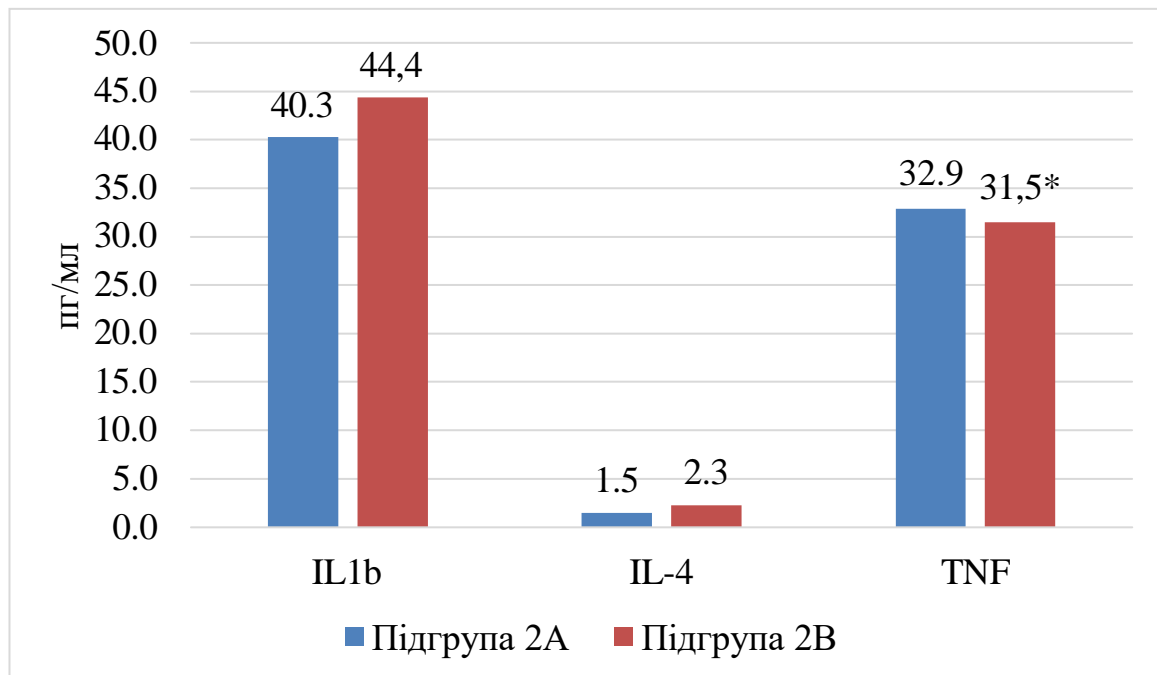


Рисунок 4.2.1 - Серединні значення рівнів цитокінів у пацієнтів клінічних підгруп (Me [25%; 75%])

* - $p < 0,05$ порівняно із підгрупою 2А

За даними УСГ, наявність варикозно розширених вен нижніх кінцівок частіше виявлялась у пацієнтів підгрупи 2А – їх частка склала 93,8%, у той час як у пацієнтів підгрупи 2В цей показник становив 78,6%. Відзначимо також, що у близько чверті (18,8%) пацієнтів підгрупи 2А виявлено наявність ультразвукографічних ознак тромбофлебіту нижніх кінцівок, у той час, як у підгрупі 2В їх не було виявлено у жодного із пацієнтів (0,0%). Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

Серед інших чинників також оцінено наявність чи відсутність прийому антикоагулянтної терапії, еластичного бандажування ніг та ранньої активації пацієнта.

Прийом антикоагулянтної терапії було зареєстровано лише у дещо більше чверті пацієнтів підгрупи 2А (25,0%), натомість у підгрупі 2В частка таких пацієнтів виявилась майже удвічі вищою і становила 57,1%. У структурі

застосовуваних препаратів при виникненні ВТЕ у підгрупі 2А найбільшу частку зайняв ривароксабан – 75,0%; цей показник виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно і з таким у підгрупі 2В, де частка таких пацієнтів склала 21,4%. Решта пацієнтів підгрупи 2А приймала комбінацію ацетилсаліцилової кислоти з гідроксидом магнію (25,0%). Частка пацієнтів підгрупи 2В, що приймала цей препарат, виявилась приблизно однаковою і становила 21,4%.

Заходи неспецифічної профілактики виникнення ВТЕ (еластичне бандажування ніг та рання активація пацієнта) були застосовані у 93,8% пацієнтів підгрупи 2А та дещо рідше – у 85,7%. За даним показником клінічні підгрупи між собою достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Тривалість застосованих заходів у підгрупі 2А коливалась від 60 до 180 год, у підгрупі 2В – від 30 до 180 год і достовірно поміж клінічними групами не відрізнялась ($p > 0,05$).

Висновки: описані особливості серединних рівнів вказаних показників свідчать про підвищений коагуляційний потенціал, що можна інтерпретувати, як один із вагомих чинників виникнення ВТЕ у даної вибірки хворих.

Результати наукового дослідження висвітлено в наступних публікаціях:

1. Матвійчук Б.О. Стан зсідальної системи крові та ризик тромбозів та емболій при гострому калькульозному холециститі та його ускладненнях / Б.О.Матвійчук, М.Р.Кавка, О.Б.Матвійчук, О.О.Самчук // Медична наука України.- 2023.- №1.- С.18-24. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2023.03>

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ ТА ЕМБОЛІЙ, ЗАХОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯМИ

Враховуючи високу частоту ВТЕ у пацієнтів з ГКХ, постає необхідність опрацювати для умов невідкладної хірургії методи прогнозування ризику ВТЕ і, залежно від визначеного ступеня, обрати диференційований спосіб профілактики [8, 50, 70, 113, 141, 203].

Оскільки існуючі шкали визначення ризику ВТЕ [141, 150, 158] недостатньо адаптовані до умов ургентної хірургії та не враховують окремі особливості перебігу післяопераційного періоду пацієнтів, нами опрацьовано модель прогнозування післяопераційних ТЕУ, який відображає ступінь ризику у перед- і в післяопераційному періодах, виражений у балах.

5.1 Визначення ступеня ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом

За ходом виконання дослідження було відібрано 14 факторів, які за даними літератури та власних спостережень могли б впливати на виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом.

За допомогою методу логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак за методом Вальда, нами було виокремлено 9 факторів, які мають достовірний вплив на виникнення ВТЕ (таблиця 5.1.1).

Встановлено, що всі аналізовані чинники мали провокуючу дію на виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом. Тобто при зростанні їхніх значень у конкретного пацієнта збільшувався ризик появи ВТЕ.

Таблиця 5.1.1 - Результати коефіцієнтів регресії виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	ІЛ-1 β , пг/мл	X ₁	0,005
2.	TNF, пг/мл	X ₂	0,026
3.	ІЛ-4, пг/мл	X ₃	0,045
4.	Протромбіновий індекс, % (на 1 добу)	X ₄	0,010
5.	Загальний фібриноген, г/л (на 1 добу)	X ₅	0,398
6.	D-димери, мкг/мл (на 1 добу)	X ₆	0,059
7.	МНВ (на 1 добу)	X ₇	3,908
8.	Бали за шкалою Caprini	X ₈	0,195
9.	Бали згідно шкали Rogers	X ₉	0,455
	Константа		-12,363

Достовірність моделі перевірено за допомогою методу ксі-квадрат, значення якого 181,2 вказує на те, що отримана модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$). R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,828, тобто 82,8% дисперсії щодо виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель зазначених 9 чинників, а інші 17,2% залежать від чинників, яких не включено в регресійний аналіз. Точність опрацьованої моделі склала 91,5%, специфічність – 92,3%, чутливість – 83,3%.

Таким чином, підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення М для визначення вірогідності розвитку ВТЕ з гострим неускладненим калькульозним холециститом (1):

$$M = -12,363 + 0,005 * X_1 + 0,026 * X_2 + 0,045 * X_3 + 0,010 * X_4 + \\ + 0,398 * X_5 + 0,059 * X_6 + 3,908 * X_7 + 0,195 * X_8 + 0,455 * X_9$$

На основі отриманого значення М за формулою надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення ВТЕ у кожного пацієнта.

Для кращого розуміння запропонованої моделі наводимо клінічний приклад 1.

Пацієнт Марія Ж., 68 років (номер історії хвороби 3510) поступила з діагнозом ГКХ та мала наступні показники на 1 добу: ІЛ-1 β – 16,54 пг/мл; TNF 16,34 пг/мл; ІЛ-4 3,22 пг/мл; протромбіновий індекс 114,6 %; загальний фібриноген 2,9 г/л; D-димер 0,7 мкг/мл; МНВ 0,94; 9 балів за шкалою Caprini та 10 балів згідно шкали Rogers.

Підставивши дані в рівняння (1), отримуємо:

$$M = -12,363 + 0,005 * 16,54 + 0,026 * 16,34 + 0,045 * 3,22 + 0,010 * 114,6 + \\ + 0,398 * 2,9 + 0,059 * 0,7 + 3,908 * 0,94 + 0,195 * 9 + 0,455 * 10 = 0,609$$

Підставивши отримане значення М у рівняння 2.1, отримуємо ІВ ВТЕ у даної пацієнтки залежно від встановлених факторів:

$$ІВ ВТЕ = \frac{1}{1 + 2,718^{-0,609}} * 100\% = 64,77\%$$

Таким чином, у пацієнтки отриманий результат ІВ ВТЕ становить 64,77%, що перевищує межу 50,00%. Отже, у неї прогнозовано виникнення ВТЕ. У подальшому у хворої розвинувся тромбофлебіт, що вказує на достовірність прогнозу.

Клінічний приклад 2. Пацієнт Юрій Я., 45 років (номер історії хвороби 8296) поступив з діагнозом ГКХ та мав наступні показники на 1 добу: ІЛ - 1 β – 1,89 пг/мл; TNF 3,93 пг/мл; ІЛ - 4 – 3,79 пг/мл; протромбіновий індекс 109 %; загальний фібриноген 3,4 г/л; D-димери 1,3 мкг/мл; МНВ 0,96; 4 бали за шкалою Caprini та 6 балів згідно шкали Rogers.

Підставивши дані в рівняння (1), отримуємо:

$$M = -12,363 + 0,005 * 1,89 + 0,026 * 3,93 + 0,045 * 3,79 + 0,010 * 109,0 + \\ + 0,398 * 3,4 + 0,059 * 1,3 + 3,908 * 0,96 + 0,195 * 4 + 0,455 * 6 = -2,299$$

Підставивши отримане значення М у рівняння 2.1, отримуємо ІВ ВТЕ у даного пацієнта залежно від встановлених факторів:

$$\text{ІВ ВТЕ} = \frac{1}{1+2,718^{2,299}} * 100\% = 9,12\%$$

Таким чином, у пацієнта отримано результат ІВ ВТЕ, який становить 9,12%, що не перевищує межу 50,00%. Отже у нього не прогнозовано виникнення ВТЕ. Подальше спостереження засвідчило відсутність у цього хворого не було явищ ВТЕ, що підтверджує визначений прогноз.

5.2 Визначення ступеня ризику виникнення венозних тромбозів та емболій у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом

Аналогічно було виокремлено 15 факторів, які могли б впливати на виникнення явищ ВТЕ у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом.

За допомогою методу логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак за методом Вальда, нами було виокремлено 9 факторів, які мають достовірний вплив на виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом (таблиця 5.2.1).

Встановлено, що для пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом два чинники мають превентивну дію: рівень ІЛ-4 та МНВ на 1 добу. Тобто при збільшенні їх значень ризик ВТЕ зменшується. Натомість інші 7 аналізованих чинників мали провокуючу дію на виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом. Тобто при зростанні їхніх значень у конкретного пацієнта зростає ризик появи ВТЕ.

Достовірність моделі перевірено за допомогою методу ксі-квадрат, значення якого 142,3 вказує на те, що отримана модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Таблиця 5.2.1 Результати коефіцієнтів регресії виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	ІЛ-1 β , пг/мл	X ₁	0,007
2.	TNF, пг/мл	X ₂	0,074
3.	ІЛ-4, пг/мл	X ₃	-1,488
4.	Протромбіновий індекс, % (на 1 добу)	X ₄	0,042
5.	Загальний фібриноген, г/л (на 1 добу)	X ₅	0,536
6.	D-димери, мкг/мл (на 1 добу)	X ₆	0,401
7.	МНВ (на 1 добу)	X ₇	-5,069
8.	Бали за шкалою Caprini	X ₈	0,130
9.	Бали згідно шкали Rogers	X ₉	0,030
	Константа		-1,736

R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,828, тобто 85,3% дисперсії щодо виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель зазначених 9 чинників, а інші 14,7% залежать від факторів, які не включались в регресійний аналіз. Точність опрацьованої моделі склала 93,3%, специфічність – 92,9%, чутливість – 93,8%.

Таким чином підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення М для визначення вірогідності розвитку ВТЕ у пацієнтів з гострим ускладненим калькульозним холециститом (2):

$$M = -1,736 + 0,007 \cdot X_1 + 0,074 \cdot X_2 - 1,488 \cdot X_3 + 0,042 \cdot X_4 + 0,536 \cdot X_5 + 0,401 \cdot X_6 - 5,069 \cdot X_7 + 0,130 \cdot X_8 + 0,030 \cdot X_9$$

На основі отриманого значення М за формулою (2) розраховується індивідуальний ризик виникнення ВТЕ у кожного конкретного пацієнта.

Для визначення практичного значення запропонованої моделі наводимо клінічний приклад 3. Пацієнт Ірина Т., 68 років (номер історії хвороби 28351) поступила з діагнозом ГКХ, який був ускладнений біліарним панкреатитом та мала наступні показники на 1 добу: ІЛ 1В – 19,75 пг/мл; TNF 34,28 пг/мл; ІЛ 4 – 2,22 пг/мл; протромбіновий індекс 115 %; загальний фібриноген 9,1 г/л; D-димер 3,2 мкг/мл; 0,89 МНВ; 14 балів за шкалою Caprini та 10 балів згідно шкали Rogers.

Підставивши дані в рівняння (2), отримали:

$$M = -1,736 + 0,007*19,75 + 0,074*34,28 - 1,488*2,22 + 0,042*115 + 0,536*9,1 + 0,401*3,2 - 5,069*0,89 + 0,130*14 + 0,030*10 = 6,235$$

Відтак, отримане значення М підставлено у рівняння 2.1 і отримано ІВ появи ВТЕ у даної хворої залежно від встановлених факторів:

$$ІВ ВТЕ = \frac{1}{1+2,718^{-6,235}} * 100\% = 99,8 \%$$

Таким чином, у пацієнтки отриманий результат ІВ ВТЕ становив 99,80%, що суттєво перевищує межу 50,00%. Отже, у неї високий ризик виникнення ВТЕ. Подальше спостереження засвідчило, що у пацієнтки розвинулась ТЕЛА дрібних гілок, що вказує на достовірність прогнозу.

Клінічний приклад 4. Пацієнт Григорій Г., 75 років (номер історії хвороби 43172) поступив з діагнозом ГКХ, ускладнений ХЛ, МЖ, гнійним холангітом та мав наступні показники на 1 добу: ІЛ 1В – 122,61 пг/мл; TNF 39,79 пг/мл; ІЛ 4 – 4,32 пг/мл; протромбіновий індекс 61,4 %; загальний фібриноген 3,8 г/л; D-димер 3,8 мкг/мл; МНВ 1,2; 14 балів за шкалою Caprini та 11 балів згідно шкали Rogers.

Підставивши дані в рівняння (2), отримали:

$$M = -1,736 + 0,007*122,61 + 0,074*39,79 - 1,488*4,32 + 0,042*61,4 + 0,536*3,8 + 0,401*3,8 - 5,069*1,2 + 0,130*14 + 0,030*11 = -2,155$$

Отримане значення М підставлено у рівняння 2.1 і отримано ІВ ВТЕ у даного пацієнта залежно від встановлених факторів:

$$\text{ІВ ВТЕ} = \frac{1}{1+2,718^{2,155}} * 100\% = 10,39\%$$

Таким чином, у даного пацієнта отриманий результат ІВ ВТЕ становить 10,39%, що не перевищує межу 50,00%. Отже у нього низький ризик виникнення ВТЕ. У подальшому у пацієнта не було явищ ВТЕ, тобто наш прогноз справдився.

5.3 Профілактика венозних тромбозів та емболій у хірургії гострого калькульозного холециститу та її результати

Враховуючи етіологію, патогенез та особливості перебігу ВТЕ, успішна профілактика досягається дотриманням наступних умов: збільшення об'єму кровоплину та покращення реологічних властивостей крові, отримання стійкої нормокоагуляції, застосування еластичного бандажування, компресійного трикотажу та, за показаннями, фармакологічних засобів профілактики [10, 14, 17, 51, 65, 122, 177, 204].

Усіх пацієнтів контрольної групи проспективного прогнозування оперовано з обов'язковим використанням компресійного трикотажу II-III ступеня компресії. При варикозній хворобі підшкірних вен нижніх кінцівок понад С₃ за класифікацією СЕАР та ІМТ понад 28 вважали за доцільне використання трикотажу III-го ступеня ГЕК з тривалістю застосування усього періоду перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні. В перші години після операції хворим роз'яснено основні вправи лікувальної фізкультури, спрямовані на активізацію роботи м'язів ніг – першочергово литкової групи. При нормалізації загального стану здійснювали їх максимальну активізацію.

Профілактику ВТЕ в усіх оперованих виконано згідно наказу МОЗ України № 329 [56] та за дотримання наступних рекомендацій 9 АССР (2012) [197]:

- офіційна та активна стратегія профілактики ВТЕ (Рівень 1А);

- механічні методи профілактики як першочергові у хворих з високим ризиком кровотечі (Рівень 1А) або як додаткові у комбінації з антикоагулянтами (Рівень 2А);
- аспірин у якості монотерапії не застосовували в жодній групі пацієнтів (Рівень 2А);
- дозування антитромбічних препаратів відповідаючи рекомендаціям, які вказано виробником в інструкціях з медичного застосування препарату (Рівень 1С).

У пацієнтів з низьким ступенем ризику ВТЕ нами застосовано неспецифічні методи профілактики ТГВ, які полягали у максимально швидкій активізації оперованих в післяопераційному періоді, лікувальній фізкультурі, та, за показаннями, застосуванні компресійного трикотажу. Наведені методи поєднано з медикаментними препаратами, які покращували реологічні властивості крові.

У всіх випадках НМГ вводили один раз на добу в післяопераційному періоді, в складку шкіри почергово у праву та ліву передньо- або задньолатеральні поверхні черевної стінки. Вважаємо, що препарати НМГ не є взаємозамінними, і не допустимо заміну одного препарату на інший в одного пацієнта.

Відтак, опрацьовані моделі визначення індивідуального ризику виникнення ТЕУ у хворих з ускладненим та неускладненим ГКХ і вищеописану тактику профілактики апробовано на контрольній групі 52 пацієнтів, яких оперовано з приводу основного захворювання у 2022 році. У вказаній вибірці в післяопераційному періоді ВТЕ виникли у 9 хворих, зокрема, ТГВ – у 6 і ТЕЛА дрібних гілок – у 3 (таблиця 5.3.1).

Отже, впровадження у клініці опрацьованих об'єктивізованих прогностичних моделей визначення індексу виникнення ВТЕ, відповідно, застосування способу профілактики у пацієнтів ГКХ та його ускладненнямидало змогу сигніфікантно знизити частоту цих ускладнень загалом з 32,7% до 11,5%, при неускладнених випадках з 12,1% до 5,1% та при ускладнених – з 43,8% до 15,4% ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3.1 –Характеристика ВТЕ в оперованих проспективної групи за період 2021-2022 рр.

Роки	Форми ГКХ ВТЕ	Неускладнена (n= 72)	Ускладнена (n= 29)
2021	ТГВ	4	7
	ТЕЛА	0	5
2022 (контрольна група)	ТГВ	1	2
	ТЕЛА	1	2
Разом	ТГВ	5	9
	ТЕЛА	1	7

Висновки: впровадження у клініці опрацьованих об'єктивізованих прогностичних моделей визначення індексу виникнення ВТЕ, відповідно, застосування способу профілактики у пацієнтів ГКХ та його ускладненнямидало змогу сигніфікантно знизити частоту цих ускладнень.

Матеріали, викладені у розділі, опубліковано в наступних публікаціях:

1. Кавка М.Р. Фактори ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // ActaMedicaLeopoliensia.- 2023.- №1-2.- С.101-110.DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2>.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблеми прогнозування, профілактики виникнення ВТЕ у пацієнтів з ГКХ та надання їм відповідної медичної допомоги надалі залишаються недостатньо вивченими й першочерговими у сучасній невідкладній абдомінальній хірургії, які визначають соціальну та економічну актуальність цього питання і дотепер [4, 11, 33, 35, 38, 50, 113, 133, 197].

З огляду на високу частоту виникнення та схильність до розвитку клінічно прихованих летальних ускладнень ВТЕ є одним з найвпливовіших факторів, який зумовлює значне зростання летальності і економічних витрат у оперованих. Відтак, вирішального значення при ГКХ набуває можливість прогнозування ВТЕ і застосування своєчасних профілактичних заходів. Проте, диференційований підхід до профілактики цих ускладнень, визначення ранніх та об'єктивних прогностичних критеріїв, здебільшого мають рекомендаційний характер.

Для вирішення вищезгаданих проблем проведено значну кількість досліджень, впроваджено у практику понад 20 світових рекомендацій профілактики ВТЕ, затрачено величезні кошти на проведення наукових досліджень та профілактику, лікування й реабілітацію пацієнтів з ТГВ та ТЕЛА. Такий підхід дав змогу вивчити різноманітні способи оцінки, ризику, впровадити диференційовані заходи профілактики як специфічної так і неспецифічної [50, 66, 70, 77, 139, 168, 175, 202].

Однак, з впровадженням опрацьованих протоколів, алгоритмів та стандартів оцінки ризику і профілактики ВТЕ не досягнуто вагомого зниження венозних тромбозів в післяопераційному періоді у пацієнтів в ургентній абдомінальній хірургії. Особливістю ургентної хірургії є необхідність швидкої верифікації ускладнень, складність прогнозування тривалості операційного

втручання перед його початком [53, 56, 78, 176, 179, 197], що недостатньо враховано основними прогностичними шкалами, які застосовують для оцінки ризику розвитку ВТЕ. Низка прогностичних моделей потребує додаткових методів обстеження з тривалою затратою часу; не з'ясовано їх чутливість, специфічність та діагностичну цінність.

Саме ці обставини визначили мету нашого дослідження, яке полягало в забезпеченні диференційованого підходу для покращення результатів профілактики та лікування хворих з неускладненим та ускладненим ГКХ при виникненні ВТЕ шляхом розпрацювання методів їх прогнозування. Для досягнення цієї мети застосовано ранню діагностику ТГВ шляхом моніторингу УЗКАС вен нижніх кінцівок, вивчено ступінь порушень, які виникають у системі гемостазу та імунологічному статусі, опрацьовано методику об'єктивізованої оцінки ризику ВТЕ на основі визначення прогностичності його факторів, сформульовано діагностично-профілактичну тактику, яка максимально відповідає умовам ургентної хірургії.

За ходом виконання дослідження, опрацьовано вибірку із 101 пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями, яких оперовано в Лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова за період з 2021 по 2022 рр, серед яких верифіковано 22 (21,8%) випадки ВТЕ. Внаслідок проведених досліджень нами створено об'єктивізовані прогностичні моделі оцінки ступеня ризику ВТЕ у післяопераційному періоді. Для оцінки репрезентативності вибірки проспективної групи і порівняння її з іншими, а також з метою виявлення актуальності та поширеності патології, за аналогічними критеріями відбору здійснено ретроспективний аналіз 206 оперованих з ГКХ, які знаходились на лікуванні в КМКЛШМД м. Львова з 2014 до 2018 рр.

В результаті виконаного наукового дослідження та аналізу низки показників методом логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак, виділено 9 предикторів, які мали статистично вірогідний вплив на виникнення ВТЕ у пацієнтів з неускладненим та ускладненим ГКХ.

Особливу увагу при вивченні та аналізі лабораторних показників приділено розширеному дослідженню системи гемостазу. Внаслідок, виокремлено істотні показники, які є інформативними, це - протромбіновий індекс, МНВ та показник загального фібриногену. З'ясовано, що серединні рівні показника протромбінового індексу та МНВ виявились сигніфікантно вищими ($p < 0,05$) при виникненні венозних ТЕУ на першу та третю добу післяопераційного періоду і подібну динаміку показника загального фібриногену впродовж усього часу спостереження.

Підвищені серединні рівні D-димерів, а також прогресуюче їх підвищення з найвищими показниками на час виписки зі стаціонару виявились значущими предикторами. Визначено достовірно вищі ($p < 0,05$) серединні рівні показника на третю добу післяопераційного періоду у пацієнтів, у яких виникли ТЕУ.

Дослідження динаміки ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF виявило, що серединні значення ІЛ-1 β були підвищеними серед пацієнтів з ТЕУ і суттєво перевищили відповідний показник групи хворих без них ($p < 0,05$). Подібні результати виявлено і при оцінці показників TNF: серединні значення рівня цього цитокіна виявились також підвищеними ($p < 0,05$).

Також, пряма високорівнева позитивна залежність між показниками, оціненими за існуючими поширеними міжнародними шкалами Caprini та Rogers і ризиком виникнення ВТЕ у хворих з ГКХ, встановлена за допомогою кореляційного аналізу. Відтак, серединне значення суми балів за цими шкалами виявилось достовірно вищим ($p < 0,05$) у вказаних пацієнтів, що свідчить про наявність істотно вищого ризику виникнення ВТЕ у даній вибірці пацієнтів.

Встановлено, що всі аналізовані чинники мали провокуючу дію на виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом. Тобто, при зростанні їхніх значень у конкретного пацієнта зростав ризик появи ВТЕ.

Із наведених вище показників нами створено об'єктивізовані прогностичні моделі оцінки ступеня ризику ВТЕ у пацієнтів з неускладненим та

ускладненим ГКХ окремо. Відповідно, підставивши у опрацьовану формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було визначено значення для верифікації вірогідності розвитку ВТЕ з ГКХ та його ускладненнями. Достовірність моделей перевірено за допомогою методу ксі-квадрат, значення якого 181,2 вказує на те, що отримана модель є статистично значимою з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$). Точність опрацьованих моделей склала 91,5% і 93,3%, специфічність – 92,3% і 92,9%, чутливість – 83,3% і 93,8% відповідно до відсутності ускладнень захворювання чи їх наявності.

Опрацьований спосіб визначення ступеня ризику ВТЕ у пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями має низку переваг над описаними у спеціалізованій літературі: враховується невелика кількість факторів прогнозування; розрахунок проводиться за допомогою анамнестичних, клінічних та лабораторних показників, які доступні у більшості хірургічних стаціонарів України; низька економічна собівартість; висока чутливість та специфічність.

Для встановлення клінічної ефективності об'єктивізовані прогностичні моделі оцінки ступеня ризику ВТЕ апробовано на контрольній групі оперованих, яка включала 52 пацієнти, госпіталізовані у 2022 р. з неускладненим та ускладненим ГКХ. Враховуючи ступінь ризику виникнення ВТЕ у пацієнтів контрольної групи, розпрацьовано та застосовано алгоритми діагностично-лікувальних дій.

Використовуючи вказані моделі, пацієнтам із ГКХ та його ускладненнями використано розпрацьовану тактику профілактики ТЕУ при різних ймовірностях їх виникнення. При низькому ступені ризику ВТЕ нами застосовано неспецифічні методи профілактики ТГВ, які полягали у максимально швидкій активізації хворих в післяопераційному періоді, лікувальній фізкультурі, та, за показаннями, застосуванні компресійного трикотажу. При високому ступені наведені методи поєднано з медикаментними препаратами, які покращували реологічні властивості крові.

У всіх випадках НМГ вводили один раз на добу в післяопераційному періоді, в складку шкіри почергово у праву та ліву передньо- або задньолатеральні поверхні черевної стінки. Вважаємо, що препарати НМГ не є взаємозамінними, і не допускається заміна одного препарату на інший в одного пацієнта.

Впровадження в клініці опрацьованих об'єктивізованих прогностичних моделей визначення індексу виникнення ВТЕ і, відповідно, застосування способу профілактики у пацієнтів ГКХ дало змогу сигніфікантно знизити частоту цих ускладнень загалом з 32,7% до 11,5%, при неускладнених випадках з 12,1% до 5,1% та при ускладнених – з 43,8% до 15,4% ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

На основі проведеного дослідження вирішено актуальне наукове завдання хірургії, яке полягало у покращенні результатів лікування пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями шляхом зниження частоти виникнення ВТЕ, внаслідок диференційованої їх профілактики на основі об'єктивізованого визначення прогностичності різних факторів впливу та застосування динамічної оцінки ступеня ризику цих ускладнень.

1. Методом УЗКАС за відсутності профілактики частота тромбозу глибоких вен у пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями сягає 26,5% з переважанням проксимального його характеру.
2. У ході дослідження за допомогою монофакторного та регресійного послідовного багатофакторного аналізу Вальда верифіковано 9 сигніфікантних предикторів, які стосувались ризику виникнення ТЕУ у пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом: ІЛ-1 β , TNF, ІЛ-4, протромбіновий індекс, загальний фібриноген, D-димери, МНВ, бали за шкалою Caprini, бали згідно шкали Rogers.
3. На основі незалежних чинників ризику ВТЕ опрацьовано об'єктивізовані прогностичні моделі прогнозування ризику ТЕУ у пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями, й виокремлено низький і високий ступінь ризику.
4. При апробації випрацьованих прогностичних моделей ризику ВТЕ при неускладненому та ускладненому ГКХ їх точність склала 91,5% і 93,3%, специфічність – 92,3% і 92,9%, чутливість – 83,3% і 93,8%.
5. Впровадження у клініці об'єктивізованих прогностичних моделей ступеня ризику ВТЕ і відповідне застосування профілактики дозволило суттєво знизити частоту цих ускладнень з 32,7 % до 11,5 % ($p < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Березницький Я.С. Гострі тромбоемболічні ускладнення у пацієнтів з хірургічною патологією органів черевної порожнини / Я.С.Березницький, І.Л.Верхолаз, К.О.Ярошенко, С.Л.Малиновський //Шпитальнахірургія.- 2016.- №4.-С.41-43.<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/view/7185/6719>.
2. Бойко В.В. Ефективність сучасних методів хірургічного лікування гострого тромбозу в системі нижньої порожнистої вени / В.В.Бойко, І.М.Гудзь // Клінічна хірургія.– 2016. – №11.– С. 67-70.
3. Бойко В.В. Сучасні аспекти регіональної тромболітичної терапії при гострому тромбозі вен нижніх кінцівок / В.В.Бойко, В.А.Прасол, І.А.Тарабан, В.І.Троян та ін // Наука і практика міжвідомчий медичний журнал.– 2016.– №1–2(7–8).– С.164-170. Режим доступу: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/20106>.
4. Бойко В.В. Тромбоемболічні ускладнення у хворих з гострою хірургічною патологією при коронавірусній інфекції COVID-19 / В.В.Бойко // EMERGENCY MEDICINE 18.3 (2022): 36-39. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586>.
5. Вансович В.Є, Новий спосіб профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит / В.Є.Вансович Ю.М.Котік // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва.- 2010.- Т.11, №2.- С.147-151. Режим доступу: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4064/Vansovich.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Венгер І.К. Обґрунтування способу тромбопрофілактики у пацієнтів із високим ризиком розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень / І.К.Венгер, С.Я.Костів // Шпитальна хірургія.- 2015.- №69(1). <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2015.1.4514>.
7. Венгер І.К, Шляхи попередження післяопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із плановою хірургічною патологією

/ І.К.Венгер, С.Ю.Костів, О.І.Зарудна, О.І.Костів // Шпитальна хірургія.- 2017.- №3.- С. 49-53. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.3.8122>.

8. Верхолаз І.Л. Венозний тромбоемболізм у хірургічній практиці. І.Л.Верхолаз, К.О.Ярошенко, С.Л.Маліновський // Медичні перспективи.- 2018.- №23.4-1.- С. 46-50. DOI:10.26641/2307-0404.2018.4.

9. Генік С.М., Антикоагулянти в лікуванні і профілактиці тромбоемболічних захворювань у хворих хірургічного профілю / С.М.Генік, А.В.Симчич, Ю.М.Фреїшин // Precarpathian bulletin of the shevchenko scientific society.- 2016.- № 4 (36).- С. 9-17. Режим доступу: <https://pvntsh.nung.edu.ua/index.php/pulse/article/view/538>.

10. Гудз І.М. Порівняння ефективності різних способів профілактики тромбоемболічних ускладнень при лапароскопічних хірургічних втручаннях / І. М. Гудз, О. О. Ткачук-Григорчук // Галицький лікарський вісник. - 2013. - Т. 20, число 1(1). - С. 20-23. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2013_20_1\(1\)_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2013_20_1(1)_8).

11. Гудз ІМ. Зміни показників коагуляційного профілю при планових лапароскопічних операціях / І. М. Гудз, О. О. Ткачук-Григорчук, О. Л. Ткачук // Галицький лікарський вісник. - 2015. - Т. 22, число 4(1). - С. 13-15. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2015_22_4\(1\)_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2015_22_4(1)_5).

12. Ковальчук Л.Я. Тромбопрофілактика при операційному втручанні у пацієнтів із високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень / Л.Я.Ковальчук, С.Я.Костів, І.К.Венгер // Шпитальна хірургія.- 2013.- № 4. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/download/4411/4072>.

13. Костів С.Я. , Тромбопрофілактика при оперативному втручанні у пацієнтів із високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень / С.Я.Костів, І.К.Венгер, О.І.Зарудна // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина.- 2014.- №1 (49).- С. 112-114. Режим доступу:<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/2718/1/%d0%a2%d0%a0%d0%9e%d0%9c%d0%91%d0%9e%d0%9f%d0%a0%d0%9e%d0%a4%d0%86%d0%9b%d0%90%d0%9a%d0%a2%d0%98%d0%9a%d0%90%20%d0%9f%d0%a0%d0%>

[98%20%d0%9e%d0%9f%d0%95%d0%a0%d0%90%d0%a2%d0%98%d0%92%d0%9d%d0%9e%d0%9c%d0%a3%20%d0%92%d0%a2%d0%a0%d0%a3%d0%a7%d0%90%d0%9d%d0%9d%d0%86%20%d0%a3%20%d0%9f%d0%90%d0%a6%d0%86%d0%84%d0%9d%d0%a2%d0%86%d0%92.pdf](https://doi.org/10.11603/1681-2778.2013.3.1722).

14. Костів С.Я. Корекція ендотеліальної дисфункції у хірургічних пацієнтів із високим ризиком розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень / С.Я.Костів // Шпитальна хірургія.-2013.- №3. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2013.3.1722>.

15. Костів С.Я. Діагностично-лікувальний алгоритм при післяопераційних тромбозах системи нижньої порожнистої вени / С.Я.Костів, І.К.Венгер, О.І.Костів // Шпитальна хірургія.-2015.- №3. Режим доступу: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/download/5026/4629>.

16. А.В. Роль цитокинової імунорегуляції: іл-1 β при спленоектомії в білих щурів / А.В.Кузнецова // Клінічна та експериментальна патологія.- 2015.- № 14.4. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIV.4.54.2015.18>.

17. Лігоненко О.В., Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з гострим деструктивним холециститом / О.В.Лігоненко, О.І.Чорна, А.Б.Зубаха, І.А.Шумейко // Клінічна хірургія.- 2006.- №11-12.- С.27-28. Режим доступу: <https://core.ac.uk/download/pdf/200100843.pdf>.

18. Лесна А.С. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих хірургічного профілю / А.С.Лесна // Зміст Contents. – 2021. – С. 35.DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.07>.

19. Матвійчук Б.О. Профілактика венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії у загальній хірургії: проблеми й перспективи / Б.О.Матвійчук, О.Б.Матвійчук, Н.Р.Федчишин // Клінічна хірургія.- 2007.- № 8.- С. 36-38.

20. Матвійчук Б.О. Ризик венозного тромбоемболізму в пацієнтів загальної хірургії / Б.О.Матвійчук, Н.Р.Федчишин, В.В.Філюсь, Т.Г.Стасів та ін. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.– 2010.- Т.9, №4.– С. 5-58. DOI: <https://doi.org/10.24061/195169>.

21. Матвійчук Б.О., Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та посттромбофлебітичний синдром як віддалені ускладнення у невідкладній абдомінальній хірургії / Б.О.Матвійчук, Р.Л.Бохонко // Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина.- 2012.- Вип. 3(45). – С. 52–54. – Бібліогр.: с. 53–54. Режим доступу: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/6198>.

22. Матвійчук Б.О. Флеботромбоз як ускладнення гострого перитоніту / Б.О.Матвійчук, Н.Р.Федчишин, Р.Л.Бохонко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.– 2012.– Т.11, №2. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.11.2.2012.15>.

23. Мерецький В.М. Застосування новітніх пероральних антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці тромбоемболічних ускладнень / В.М.Мерецький, І.В.Мерецька // Klinichnakhirurgiia.– 2019.– Т.86, №6. – С. 73-76. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.06.73.

24. Мішалов В.Г. Порівняльна оцінка ефективності вдосконаленої та конвенційної періопераційної антитромботичної терапії у хворих на гострий калькульозний холецистит та супутню ішемічну хворобу серця / В.Г.МішаловС.О.Кондратенко, Л.Ю.Маркулан // Хірургія України.- 2018.- №2.- С.11-18. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2018_2_4.

25. НенашкоІ.А. Інтраопераційний гіперкоагулятивний синдром як фактор післяопераційного тромбозу у венозній системі / І.А.Ненашко // Шпитальна хірургія.- 2017.- №4. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.4.7190>.

26. Ничик М.В. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок: від етіології до профілактики / М.В.Ничик, О.С.Ткачук // Медичний форум.- 2019.- №3.- С.69. http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/1854/1/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D1%84%D0%BE%D1%80%D1%83%D0%BC_16_2019.pdf#page=69.

27. Романюк Т.В. Комплексна профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих із гострою хірургічною абдомінальною патологією, поєднаною з хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок / Т.В.Романюк,

С.Ю.Запорожан, А.В.Махніцький, А.Ю.Бурак, І.Р.Назарко // Шпитальна хірургія.- 2016.- №3. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6796>.

28. Русин В.І. , Венозні тромбоемболічні ускладнення у абдомінальній хірургії / В.І.Русин, Ю.А.Левчак, В.В.Корсак, П.О.Болдіжар // Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина.- 2009.- №36.- С.117–120. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/12412>.

29. Русин В.І. Особливості хірургічної профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих на рак нирки / В.І.Русин //Сучасні медичні технології.– 2011.– №1.– С.5-9. http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu.cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Smt_2011_1_3.pdf.

30. Русин В.І. Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень при трансфасціальному тромбозі нижніх кінцівок / В.І.Русин, В.В.Корсак, Я.М.Попович, Ю.А.Левчак, А.С.Головацький // Галицький лікарський вісник.– 2016.– №23.– С.42-45. http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_2_15.

31. Русин В.І Комбіноване лікування гострих тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок / В.І.Русин, В.В.Корсак, Я.М.Попович, П.О.Болдіжар // Галицький лікарський вісник.– 2017.– №24.– С.48-52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2017_24_2_15.

32. Русин В.І. Профілактика тромбоемболії легеневої артерії при тромбозах нижньої порожнистої вени / В.І.Русин, Я.М.Попович, С.О.Бойко // Науковий вісник Ужгородського університету.– 2018.- №1(57).- С.86-91 <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/29742>.

33. Ткачук-Григорчук О.О. Оцінка та моніторинг ризику тромбоемболічних ускладнень після лапароскопічної холецистектомії / О.О.Ткачук-Григорчук // Галицький лікарський вісник.– 2016.– №23.– С. 64-67. http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_3%283%29_25.

34. Ткачук-Григорчук О.О. Особливості хірургічної тактики у хворих на жовчекам'яну хворобу з урахуванням ризику венозного тромбоемболізму :

дис. канд. мед. наук : 14.01.03 / Івано-Франківськ, 2017. 153 с.
https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/17142/1/glv_%E2%84%963_2016_3.pdf#page=64.

35. Усенко О.Ю. Венозний тромбоемболізм у хірургії органів травлення / О.Ю.Усенко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2017.-№16.- С.51-54.
 DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.11>.

36. Фіра Д.Б. Профілактика тромбоемболічних ускладнень при виконанні лапароскопічних холецистектомій на фоні патології вен нижніх кінцівок.: дис. канд. мед. наук : 14.01.03 / Тернопіль, 2010. 150 с.
https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/17433/%d0%94%d0%b8%d1%81%d0%b5%d1%80%d1%82%d0%b0%d1%86%d1%96%d1%8f%20%d0%a4%d1%96%d1%80%d0%b8%20%d0%92_%d0%91.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

37. Фіра Д.В. Інтраопераційний алгоритм дій при виконанні лапароскопічної холецистектомії у хворих із супутньою варикозною хворобою вен нижніх кінцівок / Д.В.Фіра // Шпитальна хірургія.- 2016.- №2.
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/surgery/article/download/6424/588>.

38. Хвалибога Д.В. Ультразвукова тромбоеластографія у виборі лікувальної тактики при післяопераційному венозному тромбозі / Д.В.Хвалибога //Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2019.- №18.- С.107-111. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.18.4.2019.17>.

39. Хвалибога Д.В. Тромбози системи нижньої порожнистої вени в плановій та ургентній хірургії—попередження розвитку тромбоемболії легеневої артерії : дис. канд. мед. наук – Тернопіль, 2022.
<https://repository.tdmu.edu.ua//handle/123456789/17471>.

40. Чоп'як В.В., Імунологічні аспекти covid-2019: реалії та перспективи / В.В.Чоп'як, Х.А.Ліщук-Якимович, Р.В.Пукаляк // ImmunologyandAllergy: ScienceandPractice.- 2020.- №3-4.- С.34-41.
 DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2020.3-4-04>.

41. Шевчук І.М. Профілактика венозного тромбоемболізму у хворих старшої вікової групи з гострим некротичним панкреатитом / І.М.Шевчук,

Кузенько Р.Т. // Шпитальна хірургія.– 2016.– №4.– С.30-32. http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/shpkhir_2016_4_8.pdf.

42. Abdelkader A.M. Laparoscopic cholecystectomy for management of acute calculous cholecystitis within and after 3 days of symptom beginning: a retrospective study / A.M.Abelkader, H.E. Ali // *The Egyptian Journal of Surgery.*– 2018.– Т. 37, №1.– С.46-52. DOI: 10.4103/ejs.ejs_91_17.

43. Afshari A., Ageno W., Ahmed A., Duranteau J., Faraoni D., Kozek-Langenecker S. et al. for the ESA VTE Guidelines Task Force European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis, *European Journal of Anaesthesiology*: February 2018 - Volume 35 - Issue 2 - p 77-83. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000729.

44. Afshari A. For the ESA VTE Guidelines Task Force European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis / A. Afshari, C. Fenger-Eriksen, M. Monreal, P. Verhamme // *European Journal of Anaesthesiology.*- 2018 – Vol. 35, Issue 2.- P.112-115 doi: 10.1097/EJA.0000000000000726.

45. Anderson D.R. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients / D.R Anderson, G.P. Morgano, C. Bennett, F. Dentali F., C.W. Francis, D.A. Garcia et al. // *Blood advances.*- 2019.- №3.23.- P. 3898-3944. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>.

46. Ashcroft K. VTE Prophylaxis Post-Laparoscopic Cholecystectomy / K. Ashcroft, L. Theocharidou // *British Journal of Surgery.*- 2022.- Vol. 109, Issue Supplement 1/- P. 123 <https://doi.org/10.1093/bjs/znac039.123>.

47. Badireddy M., Mudipalli VR. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 30521286.

48. Balachandran R. Incidence of Venous Thromboembolism Following Major Emergency Abdominal Surgery / R.Balachandran, K.K.Jensen, J.Burcharth,

S.Ekeloef, A.E.Schack, I.Gögenur // World J Surg.- 2020.- № 44.- P.704–710.
<https://doi.org/10.1007/s00268-019-05246-x>.

49. Barkoudah E. Extended venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: An NATF anticoagulation action initiative / E.Barkoudah, G.Piazza, T.E.H.Hecht, P.Grant et al. // The American journal of medicine.– 2020.– T. 133.– C.1-27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.12.001.

50. Barnes G.D. Periprocedural bridging anticoagulation in patients with venous thromboembolism: A registry-based cohort study / G.D.Barnes, Y.Li, X.Gu, B.Haymart et al. // Journal of thrombosis and haemostasis.– 2020.– T.18, №8.– P. 2025-2030. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14903>.

51. Benlice C. Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients / C. Benlice, S.Holubar, E.Gorgun, L.Stocchi et. al. // Nomogram-Based Risk Assessment and Prediction from Nationwide Cohort, Diseases of the Colon & Rectum: 2018.- Vol.61, Is.10.- P.1170-1179. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001189.

52. Berner J.E. Alternative physical treatments for deep venous thrombosis prophylaxis in surgical patients: a systematic review / J.E.Berner, L.Geoghegan, I. Kyriazidis, J.Nanchahal, A.Jain // Physiotherapy.– 2021.– T.113.– C.73-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.05.002>.

53. Blencowe N.S. Management of patients after laparoscopic procedures / N.S.Blencowe, R.Waldon, M.N.Vipond // BMJ.– 2018.– T. 360. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k120> .

54. Blitzer R.R. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management / R.R.Blitzer, S.Eisenstein // Surgical Clinics.– 2021.– T.101.– №5.– P. 925-938. DOI: doi:10.1016/j.suc.2021.06.015.

55. Bo H., Assessing the risk for development of deep vein thrombosis among Chinese patients using the 2010 Caprini risk assessment model: a prospective multicenter study / H.Bo, Y.Li, G.Liu, Y.Ma, Z.Li, J.Cao et al. // J Atheroscler Thromb.- 2019. Available from: <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jat>.

56. Burnayeva S.V. The experts consensus for anticoagulant therapy of venous thromboembolism in 2016 yr. Significance of the rivaroxaban investigations program for changes of approaches, concerning treatment of the deep veins thrombosis and pulmonary thromboembolism / S.V.Burnayeva // *Klinichna Khirurgiia.*– 2017.– №3.– С.65-80. PMID: 30277356.

57. Cano-Valderrama O. Inappropriate venous thromboembolism prophylaxis in a general surgery department: risk factors and improvement with a simple educational program / O.Cano-Valderrama, Y.Cunarro-Lopez, B.Laiz, M.J.Fuertes // *Indian Journal of Surgery.*– 2020.– Т.82, №5.– P.855-860. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02148-4>.

58. Caprini J.A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis / J.A.Caprini // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.*– 2010.– №16.– P.448-452. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32833c3d3e.

59. Cauchie P., What do we know about thromboprophylaxis and its monitoring in critically ill patients? / P.Cauchie, M.Piagnerelli // *Biomedicines.*– 2021.– Т.9, №8.– P. 64. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080864>.

60. Chachal R. Impact of a risk-stratified thromboprophylaxis protocol on the incidence of postoperative venous thromboembolism and bleeding / R.Chachal, M.Alexander, K.Yee, C.M.K.Jun, J.G.Dagher et al. // *Anaesthesia.*– 2020.– Т.75, №8. – P.1028-1038. DOI:<https://doi.org/10.1111/anae.15077>.

61. Chaudhary H.A. Portomesenteric thrombosis secondary to acute cholecystitis: a case report / H.A.Chaudhary, I.Yusuf Abubeker, K.Mushtaq, K.Obeidat, A.Kartha // *Case Reports in Gastrointestinal Medicine.*– 2018.– Т.2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9409081>.

62. Chen C.H. The risk of venous thromboembolism in patients with gallstones / C.H.Chen, C.L. Lin, C.H.Kao // *Int J Environ Res Public Health.*– 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082930>.

63. Chen X., Clinical Validation of the Chinese Version of Patient Completed Caprini Risk Assessment Form / X.Chen, H.Deng, X.Tong, B.Gu et al. //

Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.– 2020.– T.26. DOI:
<https://doi.org/10.1177/1076029620945038>.

64. Clark B.D. Genomic sequence for human prointerleukin 1 beta: possible evolution from a reverse transcribed prointerleukin 1 alpha gene / B.D. Clark, K.L.Collins, M.S.Gandy, A.C.Webb, P.E.Auron // Nucleic Acids Res.- 1986.- №14.- P.7897-7914. [PubMed DOI:10.1093/nar/14.20.7897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi/10.1093/nar/14.20.7897)

65. Columbo-Jesse A.A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery / A.A.Columbo-Jesse, A.J.Lambour, R.A.Sundling, N.B.Chauhan et al. // Annals of Surgery.- 2018.- Vol.267, Is.1.- P.1-10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002279.

66. Cronin M.A., Completion of the updated Caprini risk assessment model (2013 version) / M.A.Cronin, N.Dengler, E.S.Krauss, A.Segal et al. // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.– 2019.– T.25. DOI:
<https://doi.org/10.1177/1076029619838052>.

67. Dalen J.E. Extended thromboprophylaxis for medical patients / J.E.Dalen, P.D.Stein, J.L.Plitt, N.Jaswal, J.S.Alpert // The American Journal of Medicine.– 2020.– T.133, №1.– P.9-11. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.050>.

68. Sessler D.I. One-year Results of a Factorial Randomized Trial of Aspirin *versus* Placebo and Clonidine *versus* Placebo in Patients Having Noncardiac Surgery / D.I.Sessler, D.Conen, K.Leslie, S.Yusuf et al. // *Anesthesiology*.- 2020.- № 132.- P.692-701. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003158>.

69. DeWane M.P. Venous thromboembolism-related readmission in emergency general surgery patients: a role for prophylaxis on discharge? / M.P.DeWane, K.A.Davis, K.M.Schuster, A.A.Maung, R.D.Becher // Journal of the American College of Surgeons.– 2018.– T.226, №6.– P.1072-1077. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.021>.

70. Di Nisio M. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism / M.Di Nisio, N.Van, H.R.Biller // Lancet.- 2016.- №388.- P.3060-3073. doi:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1).

71. Dobaria B.S. Impact of Venous Thromboembolism on Readmissions and Resource Use Following Emergency General Surgery / B.S.Dobaria, J.Hadaya, S.Ebrihiminan, A.Verma, Y.Sanaiha, P.Benharash // *The American Surgeon*.- 2022. DOI:[10.1177/00031348221101478](https://doi.org/10.1177/00031348221101478).

72. Ducloy-Bouthors A.S. For the ESA VTE Guidelines Task Force European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis / A.S.Ducloy-Bouthors, A.Baldini, R.Abdul-Kadir, J.Nizard // *European Journal of Anaesthesiology*.- 2018.- Vol.35, Is.2.- P.130-133. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000704.

73. Duranteau J. ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care / J.Duranteau, F.S.Taccone, P.Verhamme, W.Ageno // *European Journal of Anaesthesiology*.- 2018.- T.35, №2.- P.142-146. DOI: 0.1097/EJA.0000000000000707.

74. Eva I. Hemocoagulative Modifications after Laparoscopic Surgery at Different Pneumoperitoneum Pressure Settings / I.Eva, V.Rosario, S.Cesare, V.Clarissa et al. // *International Journal of Surgery*.- 2022.- №26(1).- P.41-8. DOI: <http://doi.org/10.29337/ijsp.173>.

75. Endoh H. The necessity of routine screening for deep vein thrombosis before surgery / H.Endoh, K.Shiratori, M.Horigome, D.Uematsu et al. // *Annals of Medicine and Surgery*.- 2022.- T.77.- P.103627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103627>.

76. Exposito-Ruiz M. Timing and characteristics of venous thromboembolism after noncancer surgery / M.Exposito-Ruiz, J.I.Arcelus, J.A.Capriani, C.López-Espada et al. // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*.- 2021.- T.9, №4.- P.859-867. e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.11.017>.

77. Falanga A., Milesi, V. Risk of Venous Thromboembolism in Surgical Elderly Patients. In: Crucitti, A. (eds) *Surgical Management of Elderly Patients*. Springer, 2018. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60861-7_5.

78. Fernando S.M. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill adults: A systematic review and network meta-analysis / S.M.Fernando, A.Tran, W. Cheng, B.Sadeghirad et al. // Chest.– 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.050>.

79. Filipescu D.C. Perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery / D.C. Filipescu, M.G.Stefan, L.Valeanu, W.Popescu / Current Opinion in Anaesthesiology.- 2020.- Vol.33, Is.3.- P.454-462 doi: 10.1097/ACO.0000000000000875.

80. Fiodorenko-Dumas Ž. Risk assessment of deep vein thrombosis with D-dimer level in patients eligible for vascular surgery / Ž.Fiodorenko-Dumas, P.Musz, R.Adamiec // Phlebological Review.- 2018.- №26(1).- P.19-23. DOI:10.5114/pr.2018.76385.

81. Fujikawa T. Safety of laparoscopic surgery in digestive diseases with special reference to antithrombotic therapy: A systematic review of the literature / T.Fujikawa, K.Ando // World J Clin Cases.- 2018.- №6(14).- P.767-775. doi:10.12998/wjcc.v6.i14.767.

82. Fujikawa T. Impact of antiplatelet therapy on increased blood loss and bleeding complication in patients undergoing urgent cholecystectomy for acute cholecystitis / T.Fujikawa, Y.Yoshimoto, Y.Kawamura, T.Nishimura et al. // HPB.– 2019.– T.21. – P.S886. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.1011>.

83. Fujikawa T. Risk of postoperative thromboembolic complication after major digestive surgery in patients receiving antiplatelet therapy: lessons from more than 3,000 operations in a single tertiary referral hospital // T.Fujikawa, Y.Kawamura, R.Takahashi, S.Naito // Surgery.– 2020.– T.167, №5.– P.859-867.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.01.003>.

84. Fujikawa T. Perioperative Antithrombotic Management During Gastroenterological Surgery in Patients With Thromboembolic Risks: Current Status and Future Prospects / T.Fujikawa // Cureus.– 2022.– T.14, №3. DOI: 10.7759/cureus.23471.

85. Gee E. The National VTE Exemplar Centres Network response to implementation of updated NICE guidance: venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89) / E.Gee // *Br J Haematol.*-2019.- №186(5).- P.792-793. DOI: 10.1111/bjh.16010. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31168834.

86. Wagner G.L., Feingold E.A., Shenmen C.M., Grouse L.H., Schuler G. et al. The status, quality, and expansion of the NIH full-length cDNA project: the Mammalian Gene Collection (MGC). *Genome research* 14.10 B (2004): 2121-2127. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.2596504>.

87. Glass L. Safety of venous thromboembolism prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review / L.Glass, F.Calabrese, S.Labanca, S.Marenco et al. // *Canadian Journal of Surgery.*– 2021.– T.64.– P.S88-S89. Available from: <https://www.proquest.com/docview/2626963382?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>.

88. Golemi I. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score / I.Golemi, J.P.Salazar Adum, A.Tafur, J.Capriani // *Disease-a-Month.*– 2019.– T.65, №8.– P.249-298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.12.005>.

89. Gudz I.M. Changes in Coagulation Profile During Planned Laparoscopic Operations / I.M.Gudz, O.O.Tkachuk-Grigorchuk, O.L.Tkachuk // *Galician Medical Journal.*– 2015.– T.22, №4.– P.26-29. Retrieved from: <https://ifnmujournal.com/gmj/article/view/419>.

90. Gudz I.M. Hemostasiologic indices after laparoscopic cholecystectomy for an acute cholecystitis / I.M.Gudz, O.O.Tkachuk-Grigorchuk, O.L.Tkachuk // *Klinichna Khirurgiia.*– 2016.– №1.– P.38-40. PMID: 27249925.

91. Gulec B. Lower extremity venous changes in pneumoperitoneum during laparoscopic surgery / B.Gulec, K.Oner, C.Yigitler, M.Kocaoğlu, Y.Aydin, M.Sağlam // *ANZ journal of surgery.*– 2006.– T.76, №10.- P.904-906. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03906.x>.

92. Guo F. Clinical Evaluation of Laparoscopic Cholecystectomy in the Treatment of Acute Cholecystitis in the Elderly / F.Guo, A.Bao, H.Zhang, S.Chen //

Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.– 2021.– P.1-4. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.283.

93. Hardy T.J., Deep vein thrombosis / T.J.Hardy, P.M.Bevis // Surgery (Oxford).– 2019.– T.37, №2.– P.67-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2018.12.002>.

94. Hashemi Fard A., Prevalence of deep vein thrombosis in heparin prophylaxis patients in general surgery department / A.Hashemi Fard, H.[Golmohammadi](#), E.[Mohamadi](#), H.[Ravari](#) // Journal of Surgery and Trauma.– 2022.– T.10.– №1.– P.17-24.DOI: [10.32592/jsurgery.2022.10.1.103](https://doi.org/10.32592/jsurgery.2022.10.1.103).

95. Hawes M. Venous Thromboembolic Disease. In: Jackson, M., Huang, R., Kaplan, E., Mookherjee, S. (eds) The Perioperative Medicine Consult Handbook. Springer, 2020. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19704-9_24.

96. Henry M.L. Duration and magnitude of postoperative risk of venous thromboembolism after cholecystectomy: a population-based cohort study / M.L.Henry, A.Abdul-Sultan, A.J.Walker, J.West, D.J.Humes // Digestive Surgery.– 2020.– T.37, №1.– P.32-38. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496435>.

97. Hornor M.A. American College of Surgeons' guidelines for the perioperative management of antithrombotic medication / M.A.Hornor, T.M.Duane, A.P.Ehlers, E.H.Jensen et al. //Journal of the American College of Surgeons.– 2018.– T.227, №5.– P.521-536. e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.183.

98. Hunt B.J. Preventing hospital associated venousthromboembolism / B.J.Hunt // BMJ.- 2019.- №365.- P.14239.DOI:10.1136/bmj.14239. PMID:31227478.

99. Imamura H. The impact of antithrombotic therapy in patients undergoing emergency laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis-A single center experience / H. Imamura, S.Minami, Y.Isagawa, M.Morita M. et al. //Asian Journal of Endoscopic Surgery.– 2020.– T.13, №3.– P.359-365. DOI: 10.1111/ases.12751.

100. Imran M. Incidence of deep venous thrombosis in laparoscopic cholecystectomy without thromboprophylaxis / M.Imran, A.Nasir, T.Hussain, H.Rehman // Pafmj.- 2020.- №68(5).- P.1230-34. Retrieved from: <https://pafmj.org/index.php/PAFMJ/article/view/5359>.

101. Islam M.R. Comparative Study between Laparoscopic and Open Cholecystectomy: Complications and Management / M.R.Islam, M.S.Ali, S.G.Azam // *Medicine Today*.– 2021.– T.33, №1.– P.19-21. DOI: <https://doi.org/10.3329/medtoday.v33i01.52152>.
102. Jacobs B., Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / B.Jacobs, P.Henke // *Evidence-Based Surgical Clinics of North America*.- 2018. S0039610917301962– . DOI:10.1016/j.suc.2017.11.001.
103. Jones A. Tumour necrosis factor, cholestatic jaundice, and chronic liver disease / A.Jones, P.J.Selby, C.Viner, S.Hobbs et al. // *Gut*.- 1990.- №31.8.- P.938. DOI: [10.1136/gut.31.8.938](https://doi.org/10.1136/gut.31.8.938).
104. Jones E.Y. Structure of tumour necrosis factor / E.Y.Jones, D.I.Stuart, N.P.Walker // *Nature*.- 1989.- №338.6212.- P.225-228. DOI: <https://doi.org/10.1038/338225a0>.
105. Kang K.W. Postoperative Thromboembolism According to the Type of Surgery: A Nationwide Study in the Republic of Korea / K.W.Kang, J.Y.Lee, B.H.Lee, M.J.Jeon et al. // *J. Clin. Med*.- 2022.- №11.- P.1477. <https://doi.org/10.3390/jcm11061477>.
106. Kano D. Risk factors associated with venous thromboembolism in laparoscopic surgery in non-obese patients with benign disease / D.Kano, C.Hu, C.J.Thornley, C.Y.Cruz, N.J.Soper, J.F.Preston // *Surg Endosc*.- 2022. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09361-0>.
107. Karkouti K. The clinical dilemma of managing patients who are on dual antiplatelet therapy and require major non-cardiac surgery / K.Karkouti, D.N.Wijeysundera // *British Journal of Anaesthesia*.– 2019.– T.122, №2.– P. 162-164. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.10.002>.
108. Kasprzak A. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6, and TNF- α) in gallbladder mucosa: comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis / A.Kasprzak,

M.Szmyt, W.Malkowski, W.Przybyszewska et al. // Folia Morphologica.- 2015.- №74.1.- P.65-72. DOI: 10.5603/FM.2015.0011.

109. Kassahun W.T. The Effects of Oral Anticoagulant Exposure on the Surgical Outcomes of Patients Undergoing Surgery for High-Risk Abdominal Emergencies / W.T.Kassahun, T.C.Wagner, J.Babel, M.J.Mehdorn //Gastrointest Surg.- 2021.- №25.- P.2939–2947. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-04964-9>.

110. Kearon C. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked VTE: Guidance from the SSC of ISTH. / C.Kearon, W.Ageno, S.C.Cannegieters et al. // J. Thromb. Haemost.- 2016.- №14.- P.1480–1483. DOI: 10.1111/jth.13336.

111. Khimich S. A rational approach to the prevention of thromboembolic complications in the surgical treatment of complicated forms of cholelithiasis in patients with liver cirrhosis / S.Khimich, F.Muraviov // GASTROENTEROLOGY.- 2021.- №55(2).- P.104–107. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233634>.

112. Kolomyitsev V.I. Aspects of diagnosis and treatment of oligosymptomatic choledocholithiasis in patients with acute calculous cholecystitis V.I.Kolomyitsev, O.V.Lukavetskiy, O.M.Terletskiy // Acta Medica Leopoliensia.– 2020.– T.26, №. 2-3.– P.49-54 DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2020.02-03.049>.

113. Kozek-Langenecker S. For the ESA VTE Guidelines Task Force European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis / S.Kozek-Langenecker, C.Fenger-Eriksen, E.Thienpont, G.Barauskas // European Journal of Anaesthesiology.- 2018.- Vol. 35, Is. 2.- P.116-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000705.

114. Krishnakumar K. Venous Thromboembolism following Major Abdominal Surgery in Indian Population: A Single Center Experience / K. Krishnakumar, A.Anilkumar, M.Meer // Kerala Medical Journal.- 2020.- №13(4).- P.141-145.

Retrieved from:

<https://www.keralamedicaljournal.com/index.php/KMJ/article/view/592>.

115. Kuzman M. et al. Solve study: a study to capture global variations in practices concerning laparoscopic cholecystectomy / M.Kuzman, K.M.Bhatti, I.Omar, H.Khalil // Surg Endosc.- 2022. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09367-8>.

116. Lawton R. Implementation of the graduated compression as an adjunct to pharmaco-thromboprophylaxis in surgery trial results across the UK / R.Lawton, J.Shalhoub, A.H.Davies // Phlebology.- 2022. 02683555221090781. DOI: <https://doi.org/10.1177/02683555221090781>.

117. Lewis T.C. Venous thromboembolism prophylaxis: a narrative review with a focus on the high-risk critically ill patient / T.C.Lewis, J.Cortes, D.Altshuler, J.Papadopoulos // Journal of intensive care medicine.- 2019.- T.34, №11-12.- P.877-888. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066618796486>.

118. Liesnyi V.V. Prevention of thromboembolic complications of surgical patients / V.V.Liesnyi, V.O.Filonenko, A.S.Liesna // Kharkiv Surgical School.- 2021.- №3.- P.35-37.DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.07>.

119. Lin Y.N. Evaluating the advantages of treating acute cholecystitis by following the Tokyo Guidelines 2018 (TG18): a study emphasizing clinical outcomes and medical expenditures / Y.N.Lin, Y.T.Wu, C.Y.Fu, C.H.Liao et al. // Surg Endosc.- 2021.- №35.- P.6623–6632. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08162-7>.

120. Lin D. Comparison of laparoscopic cholecystectomy and delayed laparoscopic cholecystectomy in aged acute calculous cholecystitis: a cohort study / D.Lin, S.Wu, Y.Fan, C.Ke // Surg Endosc.- 2020.- №34.- P.2994-3001. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07091-4>.

121. Liu D.S. PROTECT in G Investigators, VERITAS Collaborative. Perioperative thromboprophylaxis is highly variable in general surgery: results from a multicentre survey / D.S.Liu, E.Wong, J.Fong, S.Stevens, K.Mori // ANZ journal of surgery.- 2020.- T.90, №12.- P.2401-2403. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.16223>.

122. Liu D.S. Variations in practice of thromboprophylaxis across general surgical subspecialties: a multicentre (PROTECTinG) study of elective major

surgeries / D.S.Liu, S.Stevens S, E.Wong, J.Fong et al. // ANZ journal of surgery.– 2020.– T.90, №12.– P.2441-2448. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.16374>.

123. Liu D.S. Pre-operative and intra-operative chemical thromboprophylaxis increases bleeding risk following elective cholecystectomy: a multicentre (PROTECTinG) study / D.S.Liu, S.Stevens S, E.Wong, J.Fong et al. // ANZ journal of surgery.– 2020.– T.90, №12.– P.2449-2455. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.15998>.

124. Lu M. Effect of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs during laparoscopic cholecystectomy / M.Lu, J.Bi, Y.Li, Z.Hao // Phlebology.– 2022. 02683555221081634.

125. Madhok B. Safety considerations in laparoscopic surgery: A narrative review / B.Madhok, K.Nanayakkara, K.Mahawar // World J Gastrointest Endosc.– 2022.– №14(1).– P.1-16. DOI:10.4253/wjge.v14.i1.1.

126. Mansour L.T. Peri-operative mortality following cholecystectomy in Australia: potential preventability of adverse events / L.T.Mansour, S.Brien, J.Reid, G.J.Maddern // World Journal of Surgery.– 2021.– T.45, №3.– P.681-689. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05815-5>.

127. Martel G. Extended thromboprophylaxis in hepatobiliary surgery—A review of compliance and patient satisfaction / G.Martel, P.Hickland, C.Jones // HPB.– 2018.– T.20.– P.S779-S780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.2522>.

128. Martinez J.I. Prophylaxis of venous thromboembolism in general surgery in Spain. Analysis of a national survey / J.I.Martinez, B.Leiva Jiménez, L.Ruiz Barrera, M.Expósito Ruiz et al. // Cirugía Española (English Edition).– 2020.– T. 98, №9.– P.516-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2020.10.010>.

129. Masoudi S. Investigation of the Incidence rate of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy with and without Prophylaxis / S.Masoudi // Journal of Vessels and Circulation.– 2020.– T.1, №2.– P.45-48. Available from: https://jvessels.muq.ac.ir/browse.php?a_id=45&sid=1&slc_lang=en&html=1.

130. Matthew A. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis / A.Matthew, K.F.Mauck, C.R.Stephenson, R.Ganesh, P.R.Daniels // Mayo Clinic Proceedings.- 2020.- Volume 95, Issue 12.- P.2775-2798, ISSN 0025-6196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.015>.

131. Mbah N. Thromboprophylaxis in General Surgery (with a synopsis of Venous Thromboembolism) / N.Mbah // Orient Journal of Surgical Sciences.- 2020.- №1(1).- P.1. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Nonso-Mbah-2/publication/340771944_Thromboprophylaxis_in_General_Surgery_with_a_synopsis_of_Venous_Thromboembolism/links/602daa9f299bf1cc26d23d54/Thromboprophylaxis-in-General-Surgery-with-a-synopsis-of-Venous-Thromboembolism.pdf.

132. McQuaid N. NICE guidance on venous thromboembolism - does evidence from root cause analysis of hospital-associated thrombosis support the additional investment required? / N.McQuaid, P.Davies, T.Everington // Br J Haematol.- 2019.- №185.- P.7735. doi:10.1111/bjh.15612. PMID:30406942.

133. Meibler S. What the (general and abdominal) surgeon should know about thrombosis prophylaxis / S.Meibler, R.Braun-Dullaes, M.Hansen, F.Meyer // Der Chirurg; Zeitschrift für Alle Gebiete der Operativen Medizin.- 2022. DOI: 10.1007/s00104-021-01568-6. PMID: 35147727.

134. Milic D.J. Coagulation status and the presence of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / D.J.Milic, V.D.Pejcic, S.S.Zivic, S.Z.Jovanovic et al. // Surgical endoscopy.- 2007.- T.21, №9.- P.1588-1592. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-006-9179-3>.

135. Minami Y. Evaluation of thromboprophylaxis after highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery / Y.Minami, D.Kawaguchi, N.Yukawa, M.Ota et al. // HPB.- 2019.- T.21.- P.S886-S887. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.1012>.

136. Mizutani S.N., Rapid and specific conversion of precursor interleukin 1 beta (IL-1 beta) to an active IL-1 species by human mast cell chymase / S.N.Mizutani, G.Lazarus, R.A.Black, T.S.Kupper // The Journal of experimental medicine.- 1991.- №174.- P.821-825. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.174.4.821>.

137. Morrison B., Kelliher L., Jones C. Thromboprophylaxis. In: Ljungqvist, O., Francis, N., Urman, R. (eds) *Enhanced Recovery After Surgery*. Springer, 2020. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33443-7_29.
138. Mungazi S.G. Superior vena cava obstruction post laparoscopic cholecystectomy: A case report / S.G.Mungazi, R.Gwini, M.S.Magara // *Clin Case Rep.*- 2018.- №7(1).- P.120-122. Published 2018 Nov 20. DOI:10.1002/ccr3.1930.
139. Muñoz Martín A.J. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019) / A.J. Muñoz Martín, E.Gallardo Díaz, I.García Escobar, R.Macías Montero et al. // *Clin Transl Oncol.*- 2020.- №22.- P.171–186. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02263-z>.
140. Mura P. Non-Fatal Thrombin Based Hemostatic Matrix Pulmonary Embolism in Laparoscopic Surgery / P.Mura, S.Fakir, S.Mura, P.Onida // *A Case Report. J Pharmacovigil.*- 2018.- T.6, №255.- P.2. DOI: 10.4172/2329-6887.1000255.
141. Murphy P.B. Venous Thromboembolism Prevention in Emergency General Surgery: A Review / P.B. Murphy, K.N.Vogt, B.D.Lau, J.Aboagye et al. // *JAMA Surg.*- 2018.- №153(5).- P.479-486. doi:10.1001/jamasurg.2018.0015.
142. Nanduri Hulmes J.D., Pan Y.C., Kilian P.L., Stern A.S. The role of arginine residues in interleukin 1 receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology* 1118.1 (1991): 25-35.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(91\)90437-5](https://doi.org/10.1016/0167-4838(91)90437-5).
143. Narayan V. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis / V. Narayan, Dahm P. // *Evidence-Based Urology.*- 2018.- P.89-101.<https://doi.org/10.1002/9781119129875.ch9>.
144. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Mar. PMID: 29697228.
145. Naymagon L. The role of anticoagulation in pylephlebitis: a retrospective examination of characteristics and outcomes / L. Naymagon,

D.Tremblay, T.Schiano, J.Mascarenhas // *J Thromb Thrombolysis*.- 2020.- №49.- P.325–331. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01949-z>.

146. Nedwin Naylor S.L., Sakaguchi A.Y., Smith D., Jarrett-Nedwin J., Pennica D. et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic acids research* 13.17 (1985): 6361-6373. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/13.17.6361>.

147. Nemeth B. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism / B.Nemeth, W.M.Lijfering, R.G.H.H.Nelissen, I.B.Schipper // *JAMA Netw Open*.- 2019.- №2(5).- P.193690. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.3690.

148. Nicholson M. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond / M. Nicholson // *Journal of clinical medicine*.- 2020.- №9.8.- P.2467. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082467>.

149. Nicklas J.M. Resolution of deep venous thrombosis: proposed immune paradigms / J.M.Nicklas, A.E.Gordon, P.K.Henke // *International Journal of Molecular Sciences*.- 2020.- T.21, №6.- P.2080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21062080>.

150. Obi A.T. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients A.T.Obi, C.J.Pannucci, A.Nackashi // *JAMA Surg*.- 2015.- №150(10).- P.941–948. DOI:10.1001/jamasurg.2015.1841.

151. Oji K. et al. Taking antithrombic therapy during emergency laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis does not affect the postoperative outcomes: a propensity score matched study / K.Oji, Y.Otowa, Y.Yamazaki, K.Arai // *BMC surgery*.- 2022.- T.22, №1.- P.1-6. Available from: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-022-01501-6>.

152. Okamoto K. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis / K. Okamoto, K.Suzuki, T.Takada, S.M.Strasberg et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. <https://doi.org/10.1002/jhbp.516>.

153. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) / L.J.Old // Science.- 1985.- №230.- P.630-632. DOI: [10.1126/science.2413547](https://doi.org/10.1126/science.2413547).
154. Osman A.A. Deep venous thrombosis: a literature review / A.A.Osman, W.Ju, D.Sun, B.Qi // Int J Clin Exp Med.– 2018.– T.11, №3.– P.1551-61. Available from: <https://e-century.us/files/ijcem/11/3/ijcem0060561.pdf>.
155. Otsuka H. Incidence of postsurgical pulmonary embolism and deep venous thrombosis: a single-center retrospective observational study / H.Otsuka, M.Izumi, E.Ota, N.Mochizuki // JA Clin Rep.- 2020.- №22. <https://doi.org/10.1186/s40981-020-00328-5>.
156. Ozawa K., Pylephlebitis due to acute cholecystitis and cholangitis / K.Ozawa, K.Shikino // BMJ Case Reports.– 2021.– T.14, №7. DOI:10.1136/bcr-2021-244912.
157. Paciullo F. Antithrombotic prophylaxis for surgery-associated venous thromboembolism risk in patients with inherited platelet disorders. The SPATA-DVT Study / F. Paciullo, L.Bury, P.Noris, E.Falcinelli et al. // Haematologica.- 2020.- №105(7).- P.1948-1956. DOI:10.3324/haematol.2019.227876.
158. Pannucci C.J. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: a meta-analysis / C.J. Pannucci // Annals of surgery.- 2017.- №265.6.- P.1094-1103. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002126.
159. Pence K. The association between surgical duration and venous thromboembolism in outpatient surgery: A propensity score adjusted prospective cohort study / K.Pence, D.Fullin, M.C.Kendall, P.Apruzzese, G.De Oliveira //Annals of Medicine and Surgery.– 2020.– T.60.– P.498-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.003>.
160. Piccioli P. The secretion of IL-1 β and options for release / P. Piccioli, A. Rubartelli // Seminars in immunology.- 2013.- Vol. 25, No. 6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.007>.
161. Popek S.M., Jones, Z.O. (2022). Mechanical Basics of Laparoscopic Surgery. In: Scott-Conner, C.E.H., Kaiser, A.M., Nguyen, N.T., Sarpel, U., Sugg,

S.L. (eds) Chassin's Operative Strategy in General Surgery. Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-81415-1_9.

162. Priestle J.P., Crystallographic refinement of interleukin 1 beta at 2.0 Å resolution / J.P. Priestle, H.P.Schär, M.G.Grütter // Proceedings of the National Academy of Sciences.- 1989.- №86.24.- P.9667-9671. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.9667>.

163. Rastogi R. Electronic health record risk-stratification tool reduces venous thromboembolism events in surgical patients / R. Rastogi, C.M.Lattimore, J.H.Mehaffey, F.E.Turrentine, H.S.Maitland, V.M.Zaydfudim // Surgery Open Science.- 2022.- T.9.- P.34-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2022.04.003>.

164. Ray Kumar V., Gupta N., Mishra S. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Onco-critical Care. Springer, Singapore. 2022.
https://doi.org/10.1007/978-981-16-9929-0_13.

165. Ricci W.M. Thromboprophylaxis an update of current practice: Can we reach a consensus? / W.M.Ricci, H.Broekhuysse, J.F.Keating, D.C.Teague, T.O.White // OTA Int.- 2019.- №2(4).- P.027. Published 2019 Nov 22. DOI:10.1097/OI9.0000000000000027.

166. Riva N. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey / N.Riva, M.Carrier, A.Gatt, W.Ageno // Research and practice in thrombosis and haemostasis.- 2020.- T.4, №7.- P.1192-1202. DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12424>.

167. Ross S.W. Association of the Risk of a Venous Thromboembolic Event in Emergency vs Elective General Surgery / S.W.Ross, K.M. Kuhlenschmidt, J.C.Kubasiak, L.E.Mossler et al. // JAMA Surg.- 2020.- №155(6).- P.503–511. DOI:10.1001/jamasurg.2020.0433.

168. Sachdeva A., Dalton M., Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD001484. DOI: 10.1002/14651858.

169. Saghazadeh A., Inflammation as a cause of venous thromboembolism / A.Saghazadeh, N.Rezaei // Critical reviews in oncology/hematology.- 2016.- №99.- P.272-285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.007>.

170. Sakran J.V. Prolonged operating room time in emergency general surgery is associated with venous thromboembolic complications / J.V.Sakran, H.Ezzeddine, E.R.Haut, N.Lunardi et al. // The American Journal of Surgery.– 2019.– T.218, №5.– P.836-841. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.022>.

171. Samama C.M. Postoperative venous thromboembolism prophylaxis: changes in the daily clinical practice, modified guidelines / Samama C.M. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis.- 2020.– T.46, №1.– P.083-088. DOI: 10.1055/s-0039-1694994.

172. Sang C.Q. Different combination strategies for prophylaxis of venous thromboembolism in patients: A prospective multicenter randomized controlled study / C.Q.Sang, N.Zhao, J.Zhang, S.Z.Wanget al// Sci Rep.- 2018.- №8.- P.8277. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25274-2>.

173. Schulman S. Venous thromboembolism: past, present and future / S.Schulman, W.Ageno, S.Konstantinides // Thrombosis and haemostasis.- 2017.- №117.07.- P.1219-1229. DOI: 10.1160/TH16-10-0823.

174. Segon Y.S. Surgical venous thromboembolism prophylaxis: clinical practice update / Y.S.Segon, R.D.SummeY, B.Slawski, S.Kaatz // Hospital Practice.– 2020.– T.48, №5.– P.248-257. DOI: <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1788893>.

175. Selvaraj A. Prospective study of assessing the risk for development of deep venous thrombosis in surgical patients using adapted caprini scoring system: дис. – Madurai Medical College, Madurai, 2018. Available from: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/id/eprint/9503>.

176. Shalhoub J. Compression stockings in addition to low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in surgical inpatients requiring pharmacoprophylaxis: the GAPS non-inferiority RCT / J.Shalhoub, R.Lawton,

J.Hudson, C.Baker et al. // Health Technol Assess.- 2020.- №24(69).- P.1-80. DOI:10.3310/hta24690.

177. Shalhoub J. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmacothromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial / J.Shalhoub, R.Lawton, J.Hudson, C.Baker et al. // BMJ.- 2020.- №369.- P.1309. DOI:10.1136/bmj.m1309.

178. Shalhoub J. Contracting role of graduated compression stockings in prevention of perioperative venous thromboembolism / J.Shalhoub // *British Journal of Surgery*.- 2022.- №157. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac157>.

179. Shen C. Predicting the occurrence of venous thromboembolism: construction and verification of risk warning model / C.Shen, B.Ge, X.Liu, H.Chen et al. // BMC Cardiovascular Disorders.- 2020.- T.20, №1.- P.1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01519-9>.

180. Singh A. Venous Thrombosis Prophylaxis Practices in Surgical Intensive Care Unit Patients: A Cross-sectional Study / A.Singh, M.Samuel, V.Sundarsingh, P.Kabra, A.Kumari // *Journal of Clinical & Diagnostic Research*.- 2021.- T.15, №2. Available from:

<https://web.p.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authype=crawler&jrnl=0973709X&AN=148789243&h=TNB8DZXwhviPKn9yTDK%2fnDW1cNKpZhVZCYkfKS01kpMUECg7k2OMkc3gQm25coWbuYAJVA0XKFBtlwO8IFg0g%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authype%3dcrawler%26jrnl%3d0973709X%26AN%3d148789243>.

181. Shelmerdine L. Thromboprophylaxis; what is the future, for high risk surgical patients? / L. Shelmerdine, S.Nandhra, S.K.Kakkos, J.Capriani, G.Stansby // *Phlebology*.- 2022.- №37(2).- P.81-83. DOI:[10.1177/02683555211031326](https://doi.org/10.1177/02683555211031326).

182. Spasovski Z. Correlation of serum levels of inflammatory cytokines with severe form of cholecystitis / Z. Spasovski // *Academic Medical Journal*.- 2022.- №2.1.- P.70-81. Available from: <https://amj.mk/index.php/amj/article/view/85/84>.

183. Spyropoulos A.C. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis / A.C. Spyropoulos, C.Lipardi, J.Xu, C.Peluso et al. // *TH open.*– 2020.– T.4, №1.– P.e59-e65. DOI: 10.1055/s-0040-1705137.

184. Stawiarski K. D-dimer driven deep vein thrombosis prophylaxis strategy for hospitalized patients with COVID-19 // K.Stawiarski, A.Loutoo, L.Velardi, S.Zarich // *Thrombosis Research.*– 2021.– T.201.– P.151-153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.031>.

185. Stein P.D. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following laparoscopic cholecystectomy / P.D.Stein, F.Matta, M.J.Sabra // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.*– 2014.– T.20, №3.– P.233-237. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029613502255>.

186. Stevens H. Update on diagnosis and anticoagulant therapy for venous thromboembolism H.Stevens, Huyen T. // *Internal Medicine Journal.*- 2018.- №48.10.- P.1175-1184. DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.14063>.

187. Streiff M.B. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.*– Elsevier, 2019.– P.273-299.

DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46202-0.00016-9>.

188. Strömberg J. Hemorrhagic and Thromboembolic Complications Following Cholecystectomy. Diss. Karolinska Institutet (Sweden), 2017. Available from:

<https://www.proquest.com/openview/b675fb3a0015a0e426a03b5851fa7d0c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>.

189. Su P.Y., Liu S.J., Chen Y.H., Wu S.S. Increased IL-8 and IL-1 β in the bile of acute cholecystitis patients. *BioMedicine* 3.4 (2013): 181-185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomed.2013.08.001>.

190. Suna K. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative pulmonary embolism. A propensity-matched retrospective case-control study of 24 273 patients / K.Suna, E.Herrmann, K.Kröger, T.Schmandra // *Annals of*

Medicine and Surgery.- 2020.- Vol. 56.- P.203-210, ISSN 2049-0801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.034>.

191. Tadesse T.A. Venous Thromboembolism Risk and Thromboprophylaxis Assessment in Surgical Patients Based on Caprini Risk Assessment Model / T.A.Tadesse, H.M.Kedir, A.M.Fentie, A.A.Abiye // Risk Manag Healthc Policy.- 2020.- №3.- P.2545-2552. Published 2020 Nov 10. DOI:10.2147/RMHP.S272852.

192. Tecos M., Updates on Prophylaxis for Deep Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism / M.Tecos, K.Buesing // Medical Research Archives.– 2019.– T.7, №5. DOI: <https://doi.org/10.18103/mra.v7i5.1931>.

193. Vaccari S. Early versus delayed approach in cholecystectomy after admission to an emergency department. A multicenter retrospective study / S. Vaccari, A.Lauro, M.Cervellera, G.Casella et al. // Il Giornale di Chirurgia-Journal of the Italian Surgical Association.– 2018.– T.39, №4.– P.232-238. Available from: https://journals.lww.com/jisa/Fulltext/2018/07000/Early_vs_delayed_approach_in_cholecystectomy.6.aspx.

194. Vaccari S. Effect of antithrombotic therapy on postoperative outcome of 538 consecutive emergency laparoscopic cholecystectomies for acute cholecystitis: two Italian center's study / S.Vaccari, A.Lauro, M.Cervellera, M.Bellini et al. // Updates in Surgery.– 2021.– T.73, №5.– P.1767-1774. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13304-021-00994-9>.

195. Vázquez F.J. Thromboprophylaxis in hospitalized patients: implementation of a multifaceted program / F.J.Vázquez, M.F.Grande Ratti, M.I.Posadas-Martinez, C.M.Elizondo // Medicina.- 2022.- №82(2).- P.223-230. PMID: 35417386.

196. Venclauskas L. For the ESA VTE Guidelines Task Force European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis / L.Venclauskas, J.V.Llau, J.Y.Jenny, P.Kjaersgaard-Andersen, O.Jans // European Journal of Anaesthesiology.- 2018.- Vol.35, Iss.2.- P.134-138. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000706.

197. Venclauskas L. For the ESA VTE Guidelines Task Force Reply to / L. Venclauskas, A.Maleckas, J.Arcelus // *European Journal of Anaesthesiology*.- 2019.- Vol. 36, Iss. 2.- P.163-164. DOI: [10.1097/EJA.0000000000000937](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000937).
198. Verkholaz I.L. Venous thromboembolism in surgical practice / I.L.Verkholaz, E.A.Yaroshenko, S.L.Malinovsky // *Medicni perspektivi*.- 2018.- T. 23, №4 (part1).- P.46-50.DOI: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4\(part1\).145660](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4(part1).145660).
199. Violette P.D. When to Start Pharmacologic Thromboprophylaxis / P.D.Violette // *Journal of the American College of Surgeons*.- 2021.- Vol. 233, Iss. 5.- P.631-632. DOI: [10.1016/j.jamcollsurg.2021.07.682](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.07.682).
200. Woo S.H. Development and Validation of Postoperative Venous Thromboembolism risk prediction model. medRxiv.- 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20136432>.
201. Wu C.H., Wong Y.C., Lin B.C. Left Portal Vein Thrombosis Complicated by Acute Cholecystitis Cause Liver Atrophy: A Case Report.- 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-889458/v1>.
202. Yang M. Venous thromboembolism in emergency general surgery patients: a single-centre retrospective cohort study / M.Yang, P.B.Murphy, L.Allen, N.Sela // *Canadian Journal of Surgery*.- 2020.- T.63, №1.- P.E80. DOI: [10.1503/cjs.006318](https://doi.org/10.1503/cjs.006318).
203. Yang Y., Effects and safety of intraoperative intermittent pneumatic compression for preventing postoperative venous thromboembolism: a meta-analysis / Y.Yang, J.Li // *Archives of Medical Science*.- 2021. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/144091>.
204. Yeo D.X.W. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Pharmacological Prophylaxis in Asian General Surgery Patients: A Systematic Review / D.X.W.Yeo, S.Junnarkar, S.Balasubramaniam // *World J Surg*.- 2015.- №39.- P.150-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2763-0>.

205. Yoshimoto M. Emergent cholecystectomy in patients on antithrombotic therapy / M. Yoshimoto, M.Hioki, H.Sadamori, K.Monden et al. // Sci Rep.- 2020.- №10.<https://doi.org/10.1038/s41598-020-67272-3>.

206. Zhang Y., IL (interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p / Y.Zhang, Z.Zhang, R.Wei, X.Miao et al. // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.– 2020.– T.40, №2.– P.323-334. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313137>.

ДОДАТКИ

Додаток А

1. Кавка М.Р. ТромбоеMBOLІЧНІ ускладнення у хворих з гострим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // ActaMedicaLeopolinesia.- 2022.- Т.28, №3-4.- С. 114-125. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.114>
2. Матвійчук Б.О. Стан зсідальної системи крові та ризик тромбозів та емболій при гострому калькульозному холециститі та його ускладненнях / Б.О.Матвійчук, М.Р.Кавка, О.Б.Матвійчук, О.О.Самчук // Медична наука України.- 2023.- №1.- С.18-24. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2023.03>
3. Кавка М.Р. Фактори ризику виникнення венозної тромбоеMBOLІЇ у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом / М.Р.Кавка // Acta Medica Leopoliensia.- 2023.- №1-2.- С.101-110.DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2>.
4. Матвійчук Б.О. Гострий дивертикуліт товстої кишки – диференційована тактика хірургічного лікування / Б.О.Матвійчук, О.Б.Матвійчук, М.Р.Кавка // Харківська хірургічна школа.- 2017.- №1.- С. 151-154.
5. Матвійчук Б.О. Гепатопротекція в комплексному хірургічному лікуванні механічної жовтяниці доброякісного та злоякісного генезу / Б.О.Матвійчук, М.Р.Кавка // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2017.- №2.- С.67-70.DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.46>

Додаток Б

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФЦДО

ПРОТОКОЛ № _____

Протокол № _____

№ карти стац. хворого _____ Відділення – 2-ге хірургічне

П.І.Б. _____ Рік народж. - 19____ Вік - _

Адреса: _____, телефон _____

Працює _____

Дати: госпіталізації - 20 ____ р., виписки/смерті - 20 ____ р. Ліжкодні - ____

Скерований: ▪ шмд ▪ сімейний лікар ▪ інші лікувальні заклади
▪ самостійно

Діагноз при скеруванні _____

Діагноз при госпіталізації _____

Скарги

Біль живота в правому підребер'ї _____ Загальна слабкість _____

Біль за грудиною _____ Задишка _____

Біль в ділянці нижніх кінцівок _____ Набряк н/кінцівок _____

Судинний малюнок _____ Варикозно поширені вени _____

Підвищення температури _____

Інші _____

Анамнез захворювання

Дата, час від моменту перших скарг _____

Час від моменту перших скарг до госпіталізації _____

Медична допомога на догоспітальному етапі _____

Анамнез життя

COVID-19 - ні _____, так _____ коли _____, лікувався вдома/ в стаціонарі _____

Прийом антикоагулянтів ні _____, так _____, які _____, доза _____, тривалість _____ днів

Постковідний синдром ні _____, так _____, опис _____

Вагітність – ні _____, так _____, за рахунком _____, ускладнення _____

Післяпологовий період – ні _____, так _____, дата пологів - _____

ускладнення _____

Гормональні контрацептиви – ні _____, так _____ доза _____

періодичність _____ тривалість _____

ТЕЛА в анамнезі - ні _____, так _____, дата _____

Варикозне поширення підшкірних вен ніг – ні____, так____, тривалість _____
 консервативне лікування – ні____, так_____
 операційне лікування – ні____, так_____

ускладнення- ні____,
 так_____

Флеботромбоз/тромбофлебіт ні____, так_____

консервативне лікування – ні____, так_____

операційне лікування – ні____, так_____

рецидиви ні____, так_____

Хронічна венозна недостатність – ні____, так_____, стадія _____ відсутня
 ХВН __, 1- синдром «важких» ніг __, 2- нестійкий набряк _____,

3- стійкий набряк, гіпер-/гіпопигментація, екзема _____,

4- венозні трофічні виразки _____

Ускладнення гострого холецистититу ні____, так_____

Холедохолітіаз ні____, так____, гострий панкреатит ні____, так____, холангіт ні____,
 так_____

Механічна жовтяниця ні____, так____, стеноз папіли ні____, так____,

перитоніт місцевий ні____, так____, перитоніт дифузний ні____, так____,

перивезикальний інфільтрат ні____, так____, перивезикальний абсцес ні____, так____,

підпечінковий абсцес ні____, так____, жовчна нориця ні____, так____.

ІХС – ні____, так____, стенокардія ні____, так____, інфаркт – ні____, так_____

Гострі порушення мозкового кровообігу – ні____, так____,

Цукровий діабет: ні____, так____ 1 тип____, 2 тип____,

тривалість захворювання _____

дієта – ні____, так_____

фармакотерапія _____

звичний рівень глікемії _____ ускладнення ні____, так_____

Злоякісні пухлини – ні____, так_____

уражений орган/система _____

час захворювання _____

стадія _____

гістологічна

форма _____

хірургічне

лікування _____

хіміотерапія _____

гормонотерапія _____

променева терапія _____
 ускладнення _____
 Вірусний гепатит –ні ____, так ____, тип - А ____, В ____, С ____,
 цироз печінки ні ____, так _____
 Інші захворювання – ні ____, так ____, які _____
 Перенесені операції – ні ____, так ____, які _____
 Обтяжена спадковість – ні ____, так ____, яка _____
 Актуальна фармакотерапія – ні ____, так ____, яка _____
 Шкідливі звички: алкоголь – ні ____, так ____, паління тютюну – ні ____,
 так _____

Об'єктивне обстеження

Стан при госпіталізації: задовільний, середньої тяжкості, тяжкий
 Ріст - _____ см Вага - _____ Індекс маси тіла - _____
 Ступінь ожиріння _____
 Шкірні покриви: звичайні ____, блідо-рожеві ____, бліді ____, іктеричні _____
 Слизові: вологі ____, сухі _____
 АТ _____ Рс _____ Дефіцит пульсу – ні _____, так _____
 ЧД _____
 Легені аускультативно - _____
 Пальпація живота: не болюча _____,
 болюча _____
 Печінка: в межах норми _____, збільшена, см _____
 Симптом Ортнера так _____, ні _____
 Симптоми подразнення очеревини – ні ____, так _____ -
 локалізація _____
 вираженість _____
 Ректальне дослідження _____
 Нижні кінцівки : без особливостей _____, патологічні зміни :
 шкіра – трофічні зміни _____
 набряк _____
 варикозні вузли _____
 пульсація магістральних артерій _____
 інше _____

Лабораторні дослідження

Доба	1-а	3-я	При	Доба	1-а	3-я	При
------	-----	-----	-----	------	-----	-----	-----

			виписці
Заг. аналіз крові			
гемоглобін			
еритроцити			
тромбоцити			
лейкоцити			
- паличкоядерні			
- сегментоядерні			
юні			
мієлоцити			
плазмоцити			
моноцити			
лімфоцити			
еозинофіли			
ЛШ (лейкоцитарний індекс інтоксикації)			

			виписці
Заг. аналіз сечі			
Білок			
Еритроцити			
Епітелій			
Амілаза			
відносна густина			
Солі			

Доба	1-а	3-я	При виписці
Біохімія крові			
загальний білок			
альбуміни			
глобуліни			
білірубін			
прямий			
непрямий			
калій			
натрій			
АлАТ			
АсАТ			
креатинін			
сечовина			
Глюкоза крові			
амілаза			

Група крові, Rh фактор			
мікроРНК			

	Доба	1-а	3-я	При виписці
Коагулограма				
Час зсідання за Лі Уайтом				
Протромбіновий індекс				
Загальний фібриноген за Рутенбергом				
D –димери				
MNV (міжнародне нормалізоване відношення)				
Толерантність плазми до гепарину				
Гематокрит				

Інструментальні дослідження

ЕКГ	
ЕхоКГ	

Променеві дослідження

	Дата обсте ження	Опис
Rtg грудної клітки		

Rtg живота			
УЗД живота			
Кольорове дуплексне сканування судин нижніх кінцівок	Апарат	Госпіталізація	Виписка
		справа	справа
		зліва	зліва
		ВИСНОВОК	ВИСНОВОК

Консилиуми / консультації суміжних спеціалістів

Клінічний діагноз _____

Консервативне лікування/передопераційна підготовка _____

Операція – ні ____, так ____

ЛХЕ-ні ____, так ____, дата ____, поч. ____, кін ____, тривалість ____, опис ____.

Холецистектомія-

ні ____, так ____, дата ____, поч. ____, кін ____, тривалість ____, опис _____.

Дата _____ Початок _____ Закінчення _____ Тривалість

Знеболення _____

Хірурги _____ Анестезіолог _____

Післяопераційний період : без ускладнень ні ____, так ____.

Ускладнення ні ____, так ____, які _____

ЕРХПГ ні ____, так ____

ЕРХПГ+ПСТ+ЛЕ ні ____, так ____

ЕРХПГ+ балонна дилатація ні ____, так ____

ЕРХПГ+ПСТ+ЛЕ+ендостентування ні ____, так ____

ЕРХПГ+екстракція стента ні ____, так ____

Пункція під контролем УЗД ні ____, так ____

Дренування під контролем УЗД ні ____, так ____

Релапаротомії: _____

ТЕЛА: _____

Флеботромбоз : _____

Стан на час виписки

Виписка: ні ____, так ____

Смерть ні ____, так ____

Автопсія - № ____ від _____ Патологоанатом _____

Діагноз: _____

Причина смерті _____

Розходження клінічного і патологоанатомічного діагнозів – ні ____, так ____

Оцінка ризику ВТЕ у хірургічного пацієнта:

Шкала Caprini(2010*)

Фактори ризику:	Бали:	
*Вік 40-59 років		
Мале хірургічне втручання (< 45 хв)		
Велике хірургічне втручання в анамнезі давністю < 1 міс.		
Варикозне розширення вен		
Запальне захворювання кишечника в анамнезі		
Набряк нижніх кінцівок у цей час		
*Ожиріння (ІМТ>30кг/м ²)		
Печінкова недостатність (холедохолітаз, механічна жовтяниця, гострий панкреатит, холангіт, перитоніт місц./диф., перивезикальний інфільтрат/абсцес, підпечінковий абсцес, жовчна нориця)		
*Гострий інфаркт міокарда (давність < 1 міс)		
Хронічна серцева недостатність (давність < 1 міс.)		
Порушення функції легень (ХОЗЛ)		
Дотримання постільного режиму у цей час		
Приймання пероральних контрацептивів, замісна гормональна терапія		
Вагітність і післяпологовий період (< 1 міс.)		

В анамнезі: мертво народження неясного генезу, спонтанні аборти (≥ 3), передчасні пологи з токсикозом або затримка внутріутробного розвитку		
*Сепсис (давність < 1міс)		
*Катетеризація центральної вени		
*Гемотрансфузія (давність < 1міс)		
* Імобілізація кінцівки, гіпс/бандажування (<1 міс.)		

	2 бали:	
Вік 60-74 років		
*Артроскопічна хірургія (>60 хв)		
Злоякісне новоутворення (у цей час або в анамнезі)		
*Велике хірургічне втручання (<60 хв)		
*Лапароскопічне хірургічне втручання (>60 хв)		
*Ожиріння (ІМТ>40кг/м ²)		

	3 бали:	
Вік понад 75 років		
*Тромбоз поверхневих, глибоких вен, ТЕЛА в анамнезі		
Сімейний анамнез ВТУ		
Позитивний тест на V фактор Лейдена		
Позитивний тест на протромбін 2021ОА		
Підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці крові		
Позитивний вовчаковий антикоагулянт		
Підвищений рівень антикардіоліпінових антитіл		
Гепарин-індукована тромбоцитопенія		
Інші вроджені чи набуті тромбофілії		
*Велике хірургічне втручання (2-3 години)		
*Ожиріння (ІМТ>50кг/м ²)		
*Попередня онкопатологія, ХТ		

	5 балів:	
Планове ендопротезування великих суглобів нижніх кінцівок		
Перелом кісток тазу, стегна або гомілки (<1 міс.)		
Інсульт (< 1 міс.)		
Множинна травма (< 1 міс.)		
Травма спинного мозку/параліч (< 1 міс.)		
*Велике хірургічне втручання (понад 3 години)		
** COVID (клінічні симптоми + D-димери)		

*- оновлені дані за 2010 р. (відносно 2005 року)

Загальна кількість балів (Caprini)			
Ступінь ризику			
	0 балів	Дуже низький ризик	
	1-2 бали	Низький ризик	
	2-3 бали	Помірний/середній ризик	
	≥ 5 балів	Високий ризик	

Шкала Rogers (2007)

Фактор ризику	Бали	
Операції на органах дихальної системи і системи кровотворення	9	
Торакоабдомінальні аневризми, емболектомії/тромбектомії, венозні реконструктивні операції, ендovasкулярна пластика	7	
Операції з приводу аневризм	4	
Операції на ротовій порожнині, піднебінні	4	
Операції на шлунку, тонкій\товстій кишці	4	
Операції на шкірних покривах	3	
Операції з приводу гриж	2	
Ступінь анестезіологічного ризику за ASA 3, 4, 5	2	
Ступінь анестезіологічного ризику за ASA 2	1	
Жіноча стать	1	
WorkRVU (специфічний медикоекономічний показник, прийнятий в США) > 17	3	
WorkRVU (специфічний медикоекономічний показник, прийнятий в США) 10-17	2	
Дисемінований рак	2	
Хіміотерапія з приводу раку впродовж 30 днів після операції	2	
Рівень Na крові до операції > 145 ммоль/л	2	
Гемотрансфузія > 4 доз еритроцитарної маси впродовж 72 годин до операції	2	
Перебування на ШВЛ (ШВЛ-залежність)	2	
Клас рани (чиста/контамінована)	1	
Гематокрит до операції ≤ 38	1	
Білірубін до операції > 1 mg/dl	1	
Задишка	1	
Сироватковий альбумін ≤ 3.5 mg/l	1	
Ургентність операції	1	
Ступінь анестезіологічного ризику за ASA 1	0	
WorkRVU (специфічний медикоекономічний показник, прийнятий в США) < 10	0	
Чоловіча стать	0	

Загальна кількість балів (Rogers)			
Ступінь ризику			
	< 7 балів	Дуже низький ризик	
	7-10 бали	Низький ризик	
	> 10	Помірний ризик	
	Не визначається	Дуже високий	

Стратифікація ризику венозного тромбозу

Ступінь ризику	Rogers score	Caprini score
Дуже низький	< 7	0
Низький	7-10	1-2
Помірний	> 10	3-4
Високий	Не застосовується	5 або > 5

Визначення ступеня п/о ризику ТЕУ за:	Бали	Ступінь
- Caprini J.A., 2010		
- Rogers S.O. 2007		

Профілактика венозних тромбозів та ТЕЛА:

Неспецифічна – ні___, так___

- Активізація хворого: встав з ліжка – ні___, так___, час _____
- Компресійний трикотаж нижніх кінцівок : ні___, так___,
- від _____ до _____ тривалість - _____

Специфічна - ні___, так___

- Антикоагулянти прямої дії ні___, так___
- Гепарин ні___, так___, доза ___мг, тривалість ___днів;
- Низькомолекулярні гепарини ні___, так___
- 1. Надропарин («Фраксипарин») доза ___мг, тривалість ___днів
- 2. Еноксипарин («Клексан», «Фленокс») доза ___мг, тривалість ___днів
- 3. Беміпарин («Цибор») доза ___мг, тривалість ___днів
- Прямий інгібітор фактора Ха (пероральний) ні___, так___
- 1. Ривароксабан («Ксарелто»)
 - Антикоагулянти непрямої дії ні___, так___
 - Антагоністи вітаміну К ні___, так___
 - 1. Аценокумарол («Синкумар») доза___мг, тривалість ___днів
 - 2. Феніндіон («Фенілін») доза ___мг, тривалість ___днів
- Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну (пероральні) ні___, так___
- 1. Дабігатран («Прадакса») доза ___мг, тривалість ___днів
- Антитромботичні засоби. Антиагреганти (пероральні) ні___, так___

1. Клопідогрель («Плавікс») доза ___мг, тривалість ___днів
2. Ацетилсаліцилова кислота+Магній («Кардіомагніл») доза ___мг, тривалість ___днів

Додаток В

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)
Головний директор
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова - ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
Савчук О.О.
28 серпня 2023р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Комплексний алгоритм оцінки ризику та профілактики венозних тромбозів та емболій при гострому калькульозному холециститі та його ускладненнях.
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО «ЛНМУ ім.Д.Галицького», м.Львів. Матвійчук Б.О., Кавка М.Р.
установа, що розробила, адреса, прізвища, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: Кавка М.Р. Фактори ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом / Кавка М.Р. // Acta Medica Leopoliensia.- 2023. - № 1-2.
найменування закладу
4. Впроваджено в КНП «1 територіальне медичне об'єднання м.Львова - ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»», хірургічному відділенні №2 Центру хірургії та онкології.
5. Термін впровадження: з 2021 року до даного часу.
6. Загальна кількість спостережень 101
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Період лікування Результати лікування хворих із гострим холециститом і його ускладненнями Частота ВТЕ	Скорочення періоду лікування Покращення результатів хірургічного лікування Зменшення частоти ВТЕ	Аналогічно

Сфера застосування методу:

1. Лікувально-діагностична робота
2. Педагогічний процес.
3. Наукова діяльність.

8. Зуваження, пропозиції немає
«28» серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Зав. відділення №2 Центру хірургії та онкології
посад, підпис, ім'я, по батькові, прізвище



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
(керівник установи, в якій впроваджена пропозиція)
Генеральний директор
КНП «І територіальне медичне об'єднання м. Львова ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
Білошан О.О.
«28» серпня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Комплексний алгоритм оцінки ризику та профілактики венозних тромбозів та емболій при гострому калькульозному холециститі та його ускладненнях.
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО «ЛНМУ ім. Д.Галицького», м. Львів. Матвійчук Б.О., Кавка М.Р.
установа, що розробила з'ясувала прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: Кавка М.Р. Тромбоемболічні ускладнення у хворих з гострим калькульозним холециститом / Кавка М.Р. // Acta Medica Leopoliensia. -2022. - № 3-4
найменування закладу
4. Впроваджено в КНП «І територіальне медичне об'єднання м. Львова ВП «Лікарня Святого Пантелеймона», хірургічному відділенні №2 Центру хірургії та онкології.
5. Термін впровадження: з 2021 року до даного часу.
6. Загальна кількість спостережень 101
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п.3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Період лікування Результати лікування хворих із гострим холециститом і його ускладненнями Частота ВТЕ	Скорочення періоду лікування Покращення результатів хірургічного лікування Зменшення частоти ВТЕ	Аналогічно

Сфера застосування методу:

1. Лікувально-діагностична робота
2. Педагогічний процес.
3. Наукова діяльність.

8. Зауваження, пропозиції немає
«28» серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. відділення №1 Центру хірургії та онкології
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище