

©А. Р. ВАЙДА

vayda@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3807-3956>

©І. М. ДЕЙКАЛО

deykalo@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0095-4862>

©О. А. ЯКИМЧУК

jakumshykoa@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5373-5161>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Тромбози глибоких вен на фоні лікування гастродуоденальних виразок, ускладнених кровотечею

Мета роботи: визначення ризику венозних тромбозів у пацієнтів із кровоточивою виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки на фоні гемостатичної терапії, а також тактики їх лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовано дані про 18 пацієнтів, які в 2023 р. лікувались з діагнозом гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, асоційований з кровотечами з гастродуоденальних виразок. При аналізі враховували ступінь крововтрати, застосування коагуляційного гемостазу та гемостатичної терапії, переливання елементів крові та кровозамінників, стан згортальної системи крові, проведено оцінку ризику ВТЕ за шкалою Капріні. Контрольні групи склали пацієнти з кровоточивою виразкою без тромбоемболічних ускладнень. До І групи увійшли пацієнти з крововтратою ІІ ст., до ІІ групи – з крововтратою ІІІ ст., яким, поряд з медикаментозною антигеморарічною терапією, виконували трансфузії плазми та елементів крові.

Результати. Кровотеча з гастродуоденальної виразки супроводжувалась змінами згортальної та фібринолітичної систем крові і є фактором ризику виникнення тромбозу глибоких вен у постгеморарічному періоді. Ризик виникнення ТГВ посилюється із ступенем крововтрати, об'ємом гемостатичної терапії, трансфузій плазми та елементів крові. Всім пацієнтам з ТГВ на фоні кровоточивої гастродуоденальної виразки призначали антикоагулянтну терапію. Пацієнтам з Форест ІІІ антикоагулянти призначали в повній дозі, тоді як пацієнтам з ендоскопічною картиною Форест ІІ, враховуючи ризик рецидиву кровотечі, починали з введення половинних доз антикоагулянтів. На 4–5 добу всім пацієнтам виконували аналіз калу на приховану кров, і, при отриманні негативного результату, їх переводили на лікувальні дози ривароксабану і виписували на амбулаторне лікування. Всі пацієнти були виписані в відносно задовільному стані. Тривалість антикоагулянтної терапії становила 3–6 місяців. У всіх пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка, клініка ТГВ регресувала, наставала реканалізація вен. За цей час випадків рецидиву кровотечі з гастродуоденальної виразки зафіксовано не було.

Ключові слова: кровоточива гастродуоденальна виразка; тромбоз глибоких вен.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Незважаючи на широке впровадження заходів тромбопрофілактики, застосування низькомолекулярних гепаринів та пероральних антикоагулянтів, залишається ризик тромбоемболічних ускладнень після кровотеч зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1, 2], зокрема при лікуванні кровоточивої виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. За даними літератури, частота тромбозу глибоких вен (ТГВ) після кровотеч з ШКТ сягає від 5 % до 8 %, проте ці дані наведені тільки в поодиноких джерелах, суперечливі і переважно стосуються онкопатології ШКТ, тоді як тромбоемболічні ускладнення після кровотеч виразкового генезу залишаються поза увагою [3, 4].

Відомо, що будь-яка кровотеча та крововтрата, а також будь-яка її причина, супроводжуються

зміною системи гемостазу. Ще більших змін згортальна та протизгортальна системи організму зазнають після гемостатичної терапії [5]. Проте зміни, які б дозволили прогнозувати ускладнення з боку венозної системи після шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу, вивчені недостатньо [6]. До цього часу не висвітленими залишаються питання тактики лікування таких пацієнтів, оскільки застосування антикоагулянтної терапії супроводжується ризиком рецидиву кровотечі, тоді як застосування гемостатичної терапії, навпаки, стимулює тромбоутворення [7–9].

Мета роботи: визначення ризику венозних тромбозів у пацієнтів із кровоточивою виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, яким проводили гемостатичну терапію, а також тактики їх лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовано дані 173 пацієнтів з кровоточивими гастродуоденаль-

З ДОСВІДУ РОБОТИ

ними виразками. На момент поступлення у всіх пацієнтів кровотеча була зупинена. У 2 з них виник тромбоз глибоких вен на фоні гемостатичної терапії. При скринінговому ультразвуковому обстеженні виявлено ще 7 хворих з асимптомним перебігом ТГВ. Крім цього, в КНП “Тернопільська міська лікарня швидкої допомоги” з інших стаціонарів області було направлено ще 9 пацієнтів з ТГВ на фоні лікування кровотечі з виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Таким чином, у групу спостереження увійшло 18 пацієнтів з ТГВ. Для вивчення впливу крововтрати на згортальну та фібринолітичну системи крові створено 2 контрольні групи пацієнтів з кровоточивою виразкою без тромбоемболічних ускладнень. До I групи було рандомізовано 20 пацієнтів з крововтратою II ступеня, до II групи – 20 пацієнтів з крововтратою III ступеня, яким, поряд з медикаментозною антигеморагічною терапією, виконували трансфузії плазми та елементів крові. III групу склали 18 пацієнтів з ТГВ. При аналізі враховували ступінь крововтрати, застосування коагуляційного гемостазу та гемостатичної терапії, переливання елементів крові та кровозамінників, стан згортальної системи, проведено оцінку ризику ВТЕ за шкалою Капріні.

Визначення показників згортальної та фібринолітичної системи проводили наступним чином:

- протромбіновий індекс – за А. J. Quick;
- тромботест – за уніфікованою методикою;
- фібриноген – за ваговою методикою: гравіметричним методом за Р. А. Рутбергом (1964);
- плазмін, плазміноген, сумарна фібринолітична активність, антиплазмін – за В. А. Монастирським і співавт. (1988).

Усім пацієнтам з ТГВ проводили контрольну ендоскопію, залежності від її результату призначали антикоагулянтну терапію.

Результати. У хірургічному відділенні ТМ-КЛШД за 2023 р. було проліковано 173 пацієнтів з приводу кровоточивої виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. У 2 пацієнтів в постгеморагічному періоді виник тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ), що становило 1,2 %. ТГВ виник на 7 і 9 доби після зупинки кровотечі у пацієнтів з III ступенем крововтрати. Ще 9 пацієнтів госпіталізовані з ТГВ після лікування гастродуоденальної кровоточивої виразки в інших стаціонарах області на 4–18 добу після гемостазу із середнім значенням 6,8 доби. Клініка ТГВ проявлялась поширеним ілеофеморальним венозним тромбозом, діагноз та поширення глибокого венозного тромбозу підтверджували даними УЗД. При обстеженні пацієнтів стаціонару з кровоточивими виразками ще було виявлено 7 випадків ТГВ підколінно-гомількового сегмента, який клінічно не проявлявся і виявився знахідкою тільки при скринінговому УЗД вен нижніх кінцівок. Тобто, зі врахуванням безсимптомних пацієнтів, частота ТГВ у постгеморагічному періоді в нашій клініці склала 5,2 %, що збігається з даними різних авторів [2]. При аналізі пацієнтів із ТГВ, крововтрата I ступеня виявилась у 2 пацієнтів, II ступеня – в 5 пацієнтів, і III ступеня – в 11 пацієнтів. Усім пацієнтам виконано ендоскопічний коагуляційний гемостаз, вони отримували гемостатичну терапію, яка включала похідні вітаміну К та інгібітори фібринолізу. 8 пацієнтам виконали трансфузії плазми та елементів крові.

При оцінці ризику ТГВ за шкалою Капріні середнє значення у пацієнтів з II ст. крововтрати

Таблиця 1. Показники згортальної та фібринолітичної систем крові у пацієнтів

Показники гемостазу та фібринолізу	Норма	I група 20	II група 20	III група 18
Фібриноген, г/л	3,7±0,2	5,6±0,4	6,2±0,5	6,3±0,5
Продукт деградації фібрину, мкг/мл	6.,18±1,3	9,9±2,9	13,8±3,8	15,2±3,9
Час рекальцифікації плазми, с	103,8±10,8	114,3±8,2	88,8±14,2	72,6±15,8
Протромбіновий індекс, %	88,9±7,3	103,3±7,6	102,2±12,7	107,2±12,6
АЧТЧ, с	32,5±2,3	32,5±5,3	33,8±7,3	37,8±6,3
Сумарна фібринолітична активність, %	97,5±4,0	76,1±10,8	68,2±11,1	72,3±8,4
Плазмін, %	108,7±6,5	96,4±9,4	90,9±8,7	86,8±9,2
D-димер, нг/мл	470±29,4	1044,3±101,1	1750,2±309,9	2350,7±410,7

становило 2,8 бала, з III – 3,6 бала і у групі пацієнтів з ТГВ – 4,9 бала.

Обговорення. Аналізуючи отримані результати дослідження згортальної та фібринолітичної систем крові, у всіх хворих з кровоточивою гастродуоденальною виразкою виявлені зміни, характерні для гіперкоагуляції [10]. Ці зміни були характерними як для пацієнтів без тромбоемболічних ускладнень, так і з тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Найбільших змін зазнавали значення фібриногену крові, який зростав на 50–70 % у всіх групах, та значення продуктів деградації фібрину крові, які зростали у 2,5 раза по відношенню до нормальних показників. Порівнюючи групи хворих між собою ми виявили найбільші зміни у пацієнтів з крововтратою III ступеня, яким проводили трансфузії кровозамінників. У той же час показники згортальної системи крові змінювались незначно, і, практично, не виходили за норму [11]. Навіть у групі пацієнтів з глибоким венозним тромбозом, у яких логічно би було очікувати на значну стимуляцію згортальної системи на фоні кровотечі, показники коагулограми залишались на верхніх межах норми, хоча й спостерігалась тенденція до гіперкоагуляції. Також не виявлено чіткої закономірності і статистичних змін між показниками згортальної системи крові та ступенем крововтрати.

Щодо фібринолітичної системи крові, слід зазначити зниження активності фібринолізу у всіх групах пацієнтів з кровоточивою гастродуоденальною виразкою [12]. Порівняно з іншими групами пацієнтів, абсолютні та відносні показники фібринолітичної активності були найнижчими і зберігали цю тенденцію у пацієнтів з крововтратою III ст. Цю саму тенденцію зберігають і показники активності плазміну крові. Це пояснюється як захисними властивостями організму, які направлені на утворення тромбу і зупинку кровотечі, так і призначенням антигеморагічних середників, зокрема препаратів інгібіторів фібринолізу. В той же час, значення D-димера плазми у пацієнтів з кровотечею різко підвищувалося, корелювало зі ступенем крововтрати і було найвищим у пацієнтів із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок.

Усім пацієнтам з ТГВ на фоні кровоточивої гастродуоденальної виразки призначали антикоагулянтну терапію. Перед призначенням виконували контрольну ЕГДС, за допомогою якої оцінювали ризик ймовірності подальшої кровотечі за Форестом. При цьому в 4 пацієнтів із ТГВ ендоскопічні ознаки гемостазу відповідали Форест II, а в

14 пацієнтів – Форест III. Виявлена ендоскопічна картина визначала стартові дози антикоагулянтної терапії. Пацієнтам з Форест III антикоагулянти призначали в повній дозі, тоді як пацієнтам з ендоскопічною картиною Форест II, враховуючи ризик рецидиву кровотечі, починали зі введення половинних доз антикоагулянтів. Перевагу було надано нефракціонованому гепарину, оскільки в нього найменший період активності, він найшвидше виводиться з організму і має медикаментозний антидот. На 4–5 добу всім пацієнтам виконували аналіз калу на приховану кров, і при отриманні негативного результату хворого переводили на лікувальні дози ривароксабану і виписували на амбулаторне лікування. Крім антикоагулянтної терапії, пацієнти носили компресійний трикотаж, а також отримували венотоніки та противиразкову терапію.

Усі пацієнти були виписані в відносно задовільному стані. Тривалість антикоагулянтної терапії становила 3–6 місяців. Контроль УЗД венозної системи виконували через 1,5, 3 і 6 місяців. У всіх пацієнтів була позитивна динаміка, клініка ТГВ регресувала, наставала реканалізація вен. За цей час випадків рецидиву кровотечі з гастродуоденальної виразки зафіксовано не було.

Висновки. 1. Кровотеча з гастродуоденальної виразки супроводжується змінами згортальної та фібринолітичної систем крові і є фактором ризику виникнення тромбозу глибоких вен у ранньому постгеморагічному періоді. Ризик виникнення ТГВ посилюється зі ступенем крововтрати, застоюванням трансфузій плазми та елементів крові.

2. Хворим із тяжким ступенем крововтрати після трансфузій плазми та елементів крові рекомендується проведення УЗД венозної системи нижніх кінцівок для скринінгової діагностики ТГВ у ранньому постгеморагічному періоді.

3. Усім хворим з ТГВ на фоні лікування кровоточивих гастродуоденальних виразок необхідно призначати антикоагулянтну терапію, яка після ендоскопічного гемостазу не несе ризиків рецидиву кровотечі.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Власні кошти.

Внесок авторів. Вайда А. Р. – ідея, концепція, дослідження та дизайн дослідження, написання; Дейкало І. М. – ідея, концепція, оригінальна чернетка, аналіз та обговорення; Якимчук О. А. – рецензування та редагування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Venous thromboprophylaxis in gastrointestinal bleeding / Neel Malhotra, Nilesh Chande // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – No. 29(3). – P. 145–148. – doi: 10.1155/2015/525623
2. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score / Maria A de Winter, Jannick A N Dorresteijn, Walter Ageno [et al.]. // *Thromb Haemost.* – 2022. – No. 122(5). – P. 818–829. – doi: 10.1055/s-0041-1735251.
3. Analysis of upper gastrointestinal bleeding complicated with deep vein thrombosis in elderly gastric cancer patients by gastric cancer imaging / Tiehui Sun, Ying Chen, Shujing Ge, Jianfeng Ma // *Biotechnol Genet Eng Rev.* – 2023. – No. 3. – P. 1–17. – doi: 10.1080/02648725.2023.2194078.
4. Bleeding risk secondary to deep vein thrombosis prophylaxis in patients with lower gastrointestinal bleeding / Gary B Deutsch, Anuj R Kandel, Denis Knobel [et al.]. // *J Intensive Care Med.* – 2012. – No. 27 (6). – p. 379–383. – doi: 10.1177/0885066611420339.
5. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding / B J Hunt // *Anaesthesia.* – 2015. – No. 70. – P. 50–53
6. Оцінка згортальної системи у пацієнтів із тромботичними ускладненнями за умов онкопатології / П. Я. Боднар, І. М. Кліщ, А. Д. Беденюк, Я. Я. Боднар, Т. В. Боднар // *Шпитальна Хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* – 2022. – № 1. – С. 32-35.
7. Recurrent bleeding and thrombotic events after resumption of oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation / Matteo Candeloro, Nick van Es, Nathan Cantor [et al.]. // *J Thromb Haemost.* – 2021. – No. 19 (10). – P. 2618–2628. – doi: 10.1111/jth.15476.
8. Management dilemmas in restarting anticoagulation after gastrointestinal bleeding / Hanish Jain, Garima Singh, Viren Kaul, Harvir Singh Gambhir // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – Vol. 35(3). – P. 2022
9. Restarting Warfarin vs Direct Oral Anticoagulants After Major Gastrointestinal Bleeding and Associated Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study / Natalie Tapaskar, Sandra A Ham, Dejan Micic, Neil Sengupta // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – No. 20(2). – p. 381–389. – doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.029.
10. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding / Edward Barinov, Oksana Sulaieva, Yuriy Lyakch, [et al.]. // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 6. – p. 139–148.
11. Gastroduodenal ulcer bleeding in elderly patients on low dose aspirin therapy / Koh Fukushi, Keiichi Tominaga, Kazunori Nagashima [et al.]. // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – p. 3908–3918.
12. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding / JMA Al-Mohana, GDO Lowe, GD Murray, HG Burns - *The Lancet.* – 1993. – Vol. 341, Issue 8844. – p. 518–521

REFERENCES

1. Malhotra N, Chande N. Venous thromboprophylaxis in gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 29(3): 145–148.
2. Winter MA, Jannick A, Dorresteijn N, Ageno W, et al. (2022) Estimating bleeding risk in patients with cancer-associated thrombosis: evaluation of existing risk scores and development of a new risk score. *Thromb Haemost.* 2022; 122(5): 818–829.
3. Sun T, Chen Y, Ge S, Ma J. Analysis of upper gastrointestinal bleeding complicated with deep vein thrombosis in elderly gastric cancer patients by gastric cancer imaging. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 2023; 31:1–17.
4. Deutsch GB, Kandel AR, Knobel D, et al. Bleeding risk secondary to deep vein thrombosis prophylaxis in patients with lower gastrointestinal bleeding. *J Intensive Care Med.* 2012; 27(6):379–83.
5. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia.* 2015;70(Suppl 1):50-3, e18.
6. Bodnar PYa, Klishch IM, Bedeniuk AD, Bodnar YaYa, Bodnar TV. Evaluation of the coagulation system in patients with thrombotic complications under oncopathology. *Hospital Surgery.* 2022; 1:32-35. [in Ukrainian].
7. Candeloro M, van Es N, Cantor N, et al. Recurrent bleeding and thrombotic events after resumption of oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(10):2618–2628.
8. Jain H, Singh G, Kaul V, Gambhir HS. Management dilemmas in restarting anticoagulation after gastrointestinal bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2024; 35(3):2022
9. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(2):381–389.e9.
10. Barinov E, Sulaieva O, Lyakch Yu, et al. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2013; 6:139–148.
11. Fukushi K, Tominaga K, Nagashima K, et al. Gastroduodenal ulcer bleeding in elderly patients on low dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(34): 3908–3918.
12. Al-Mohana JMa, Lowe GDO, Murray GD, Burns HG. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *The Lancet.* 1993; 341(8844):518–521

Отримано 22.05.2024

Електронна адреса для листування: vayda@tdmu.edu.ua

A. R. VAYDA, I. M. DEYKALO, O. A. YAKYMCHUK

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

DEEP VEIN THROMBOSES ASSOCIATED WITH BLEEDING GASTRODUODENAL ULCER

The aim of the work: to assess the risk of venous thrombosis in patients with bleeding gastroduodenal ulcers who underwent hemostatic therapy and to determine the appropriate treatment strategies.

Materials and Methods. Data of 18 patients who were treated for acute deep vein thrombosis of the lower limbs associated with bleeding gastroduodenal ulcers in 2023 were analyzed. The analysis included the degree of blood loss, the use of endoscopic coagulation and hemostatic therapy, transfusion of blood components, coagulation system status, and VTE risk assessment using the Caprini scale. Control groups consisted of patients with bleeding ulcers without thromboembolic complications. Group I included patients with the second-degree of blood loss, while Group II included patients with the third-degree of blood loss, who received both antihemorrhagic medication therapy and transfusions of plasma and blood components.

Results and Discussion. Bleeding from gastroduodenal ulcers is associated with changes in the coagulation and fibrinolytic systems of the blood and is a risk factor for deep vein thrombosis (DVT) in the early post-hemorrhagic period. The risk of DVT increases with the degree of blood loss, the volume of hemostatic therapy, and the transfusion of plasma and blood components. All patients with DVT associated with bleeding gastroduodenal ulcers were prescribed anticoagulant therapy. Patients classified as Forrest III received full doses of anticoagulants, while those classified as Forrest II, due to the risk of rebleeding, started with half doses. On the 4th-5th day, after negative fecal occult blood tests, they started receiving the therapeutic doses of rivaroxaban and discharged for outpatient treatment. All patients were discharged in satisfactory condition. The duration of anticoagulant therapy lasted 3-6 months. All patients have shown positive dynamics: DVT symptoms regressed, and venous recanalization occurred. During this period, no cases of recurrent bleeding from gastroduodenal ulcers were recorded.

Keywords: bleeding gastroduodenal ulcer; deep vein thrombosis.