

©М. Р. КАВКА

m.kavka.mk@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5137-4668>

©Я. А. КОРОЛЬ

ykorol9@yahoo.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-3035>

©Н. Р. ФЕДЧИШИН

fednaz@ukr.net; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0232-2778>*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна*

Результати прогнозування венозних тромбозів та емболій при лікуванні гострого калькульозного холецистититу

Мета роботи: поліпшення результатів лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і його ускладненнями шляхом диференційної профілактики венозних тромбозів та емболій за рахунок використання опрацьованої прогностичної моделі визначення ступеня їх ризику.

Матеріали і методи. У ході дослідження проаналізовано результати обстеження та лікування 101 пацієнта з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями за період з 2021 по 2022 роки на базі кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (КНП 1 ТМО м. Львів, відділення хірургії та онкології № 2). Переважали жінки (69 осіб, 68,3 %) віком від 24 до 86 років (середній вік (59,0±15,29) років). Пацієнтів поділили залежно від виникнення ускладнень захворювання (34 хворих, 33,7 %) чи їх відсутності. Ускладнення включали здебільшого поєднання гострого калькульозного холецистититу з протоковою патологією. Уся вибірка хворих підлягала клінічному, лабораторному та інструментальному дослідженню. У результаті виконаних обстежень і узагальнення даних виявлено 3 (21,4 %) випадки тромбозу в венах гомілок та суральних синусів, 2 (14,3 %) – підколінної вени, 2 (14,3 %) – поверхневої стегнової вени, 2 (14,3 %) – загальної стегнової і 3 (21,4 %) – клубових вен.

Результати. У результаті дослідження та статистичного аналізу було виокремлено 9 факторів, які мають достовірний вплив на виникнення венозних тромбозів й емболій: інтерлейкіни 1 β та 4, TNF, протромбіновий індекс, загальний фібриноген, МНВ, D-димери, значення шкал Caprini і Rogers. Розроблено формули для визначення вірогідності розвитку тромботичних ускладнень з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом відповідно. Впровадження у клініці створених об'єктивізованих прогностичних моделей визначення ризику виникнення венозних тромбозів та емболій та застосування способу профілактики у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і його ускладненнями 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.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Холелітіаз є найчастішою причиною доброякісних захворювань гепатобіліарної системи в загальній популяції [4, 6]. Близько 10–15 % чоловіків і 20–25 % жінок мають конкременти у жовчних шляхах [4]. За оцінками, загальна поширеність жовчнокам'яної хвороби становить 10–15 % серед загальної популяції, з деякими відмінностями між країнами. Гострий калькульозний холецистит (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, усклад-

нені варіанти захворювання збільшуються з віком, особливо в період між 70 і 75 роками [4, 6].

Однією з найбільших проблем ургентної загальної хірургії є виникнення ускладнень тромботичного характеру. Венозні тромбози та емболії (ВТЕ) – це стан, при якому відбувається патологічне формування тромбів у венозній системі. Частина тромбу можуть від'єднатися від ендотелію та потрапити у венозну систему, внаслідок чого настає тромбоемболія і ембол може обтурувати судинну мережу в певних частинах венозної системи [1, 3]. Вислід венозного тромбозу багато в чому залежить від характеру та ефективності проведених лікувальних і профілактичних заходів. Висока розповсюдженість та відсутність тенденції до зниження частоти венозних тромбозів і ТЕЛА пов'язані

ні із збільшенням кількості операційних утручань 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 [1, 2, 5, 7]. Із зростанням віку значно знижується мобільність пацієнта, більш вираженими стають порушення кровотоку і венозний стаз, зменшуються еластичність та тонус судинної стінки за рахунок структурних змін, що посилює тромбогенну дилатацію вен, яка прогресує. Функціональні зміни в системі гемостазу обумовлюють розвиток “передтромботичного” стану, який проявляється підвищенням згортання та зниженням фібринолізу [5, 7].

Слід пам’ятати, що пацієнтів з гострим калькульозним холециститом (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 упродовж 30 хв від моменту її виникнення) свідчать, що основою в боротьбі з цією патологією є профілактика [1–3]. ВТЕ характеризуються складністю діагностики і лікування та високою летальністю. Практична значущість проблеми полягає у постійному збільшенні частоти ТЕЛА при різноманітних патологічних станах, зростанні числа ВТЕ після невідкладних операційних втручань [2, 6, 7]. 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 [1, 4, 5, 7].

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. Щоб найефективніше запобігти й контролювати ці руйнівні супровідні захворювання, хірурги повинні вміти класифікувати пацієнта за ступенем ризику вказаних ускладнень перед операцією, вжити відповідних профілактичних заходів, своєчасно діагностувати ознаки післяопераційних ВТЕ та обрати найкращий курс лікування.

Мета роботи – поліпшення результатів лікування пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями шляхом диференційної профілактики ВТЕ за рахунок використання опрацьованої прогностичної моделі визначення ступеня їх ризику.

Матеріали і методи. У ході дослідження проаналізовано результати обстеження та лікування

101 пацієнта за період з 2021 по 2022 рік на базі кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (КНП 1 ТМО м. Львів, ВП Лікарня Святого Пантелеймона, відділення хірургії та онкології № 2). Переважали жінки (69 осіб, 68,3 %) віком від 24 до 86 років (середній вік $59,0 \pm 15,29$ років). Більшість пацієнтів з ГКХ (70 осіб, 66,8 %) госпіталізовано у термін від 3 до 10 годин від початку захворювання. Основна частина вибірки характеризувалася наявністю супровідної патології, яку виявлено у 78 (77,2 %) пацієнтів. Найпоширенішими захворюваннями були гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця: їх мали близько половини усіх пацієнтів: 48,06 %. Перебіг ГКХ поділено залежно від виникнення ускладнень (34 хворих, 33,7 %) чи їх відсутності. Характер ускладнень стосувався здебільшого поєднання ГКХ з протоковою патологією (табл. 1).

Усім хворим виконували клінічні, лабораторні (біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення показників інтерлейкінів), інструментальні (ультрасонографія органів черевної порожнини, ультразвукове ангіосканування судин нижніх кінцівок) дослідження. У результаті виконаних обстежень і узагальнення даних виявлено 3 (21,4 %) випадки тромбозу в венах гомілок та суральних синусів, усі вони перебігали безсимптомно. 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 ознаками набряку кінцівки, пастозністю та больовим синдромом. Білатеральних та монополярних тромбозів вен нижніх кінцівок не виявлено. Якщо верхівка тромба не кріпилася до судинної стінки, вільно зміщувалась під час акту дихання або при покашлюванні оперованого, спостерігалось її “обтікання” при кольоровому картуванні у триплексному режимі, флотацію вважали ембологенною, що було виявлено у 3 (21,4 %) випадках.

При побудові прогностичної моделі вірогідності виникнення явищ ВТЕ у пацієнтів з ГКХ використано метод логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак. Статистичні розрахунки проведено окремо для пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом і здійснено із використанням програмного забезпечення R Studio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати. За ходом виконання дослідження та статистичного аналізу було відібрано 14 факторів, які могли б впливати на виникнення ВТЕ у пацієнтів із гострим неускладненим та ускладненим

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Гострий калькульозний холецистит та його ускладнення

Характер ускладнень	Кількість хворих	
	абс. число	%
Холедохолітіаз + механічна жовтяниця + холангіт + гострий біліарний панкреатит	9	31,0
Холедохолітіаз + гострий біліарний панкреатит	6	20,7
Холедохолітіаз + механічна жовтяниця + холангіт + стеноз великого дуоденального сосочка	5	17,2
Перивезикальний інфільтрат	4	13,8
Гострий біліарний панкреатит	3	10,3
Холедохолітіаз + механічна жовтяниця + холангіт	2	6,9
Холедохолітіаз + механічна жовтяниця + стеноз великого дуоденального сосочка	2	6,9
Перивезикальний абсцес + перитоніт	1	3,4
Перивезикальний абсцес	1	3,4
Зовнішня жовчна нориця	1	3,4
Усього	34	100

калькульозним холециститом. За допомогою методу логістичної регресії з включенням достовірних ознак за методом Вальда, нами було виокремлено 9 факторів, які мають достовірний вплив на виникнення ВТЕ (табл. 2).

Установлено, 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 збільшувався ризик появи ВТЕ.

Достовірність моделей перевірена за допомогою методу ксі-квадрат, значення якого 181,2, вказує на те, що отримані моделі є достовірними з вірогідністю помилки менше 0,1 % ($p < 0,001$). R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,828, тобто 82,8 % дисперсії щодо

Таблиця 2. Результати обрахунку коефіцієнтів регресії виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів із гострим неускладненим та ускладненим калькульозним холециститом

Фактори	Неускладнений ГКХ		Ускладнений ГКХ	
	умовне позначення	коефіцієнти регресії (β_i)	умовне позначення	коефіцієнти регресії (β_i)
ІЛ-1 β , пг/мл	X_1	0,005	X_1	0,007
TNF, пг/мл	X_2	0,026	X_2	0,074
ІЛ-4, пг/мл	X_3	0,045	X_3	-1,488
Протромбіновий індекс, % (на 1 добу)	X_4	0,010	X_4	0,042
Загальний фібриноген, г/л (на 1 добу)	X_5	0,398	X_5	0,536
D-димери, мкг/мл (на 1 добу)	X_6	0,059	X_6	0,401
MNV (на 1 добу)	X_7	3,908	X_7	-5,069
Бали за шкалою Caprini	X_8	0,195	X_8	0,130
Бали згідно шкали Rogers	X_9	0,455	X_9	0,030
Константа		-12,363		-1,736

виникнення ВТЕ у пацієнтів з гострим неускладненим та ускладненим 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. Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення М для визначення вірогідності розвитку ВТЕ з гострим неускладненим калькульозним холециститом:

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

На основі отриманого значення М за формулою надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення ВТЕ у кожного пацієнта. Точність опрацьованої моделі склала 91,5 %, специфічність – 92,3 %, чутливість – 83,3 %.

Подібно було розраховано відповідну формулу прогнозування виникнення ВТЕ у хворих з ускладненим ГКХ:

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

Показники точності склали 93,3 %, специфічності – 92,9 %, чутливості – 93,8 %.

Відтак, опрацьовані моделі визначення індивідуального ризику виникнення ВТЕ у хворих застосовано на групі 52 пацієнтів, яких оперовано з приводу основного захворювання. У вказаній вибірці в післяопераційному періоді ці ускладнення виникли у 9 хворих, зокрема, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок – у 6 і ТЕЛА дрібних гілок – у 3.

Обговорення. Використовуючи прогностичні моделі, пацієнтам із ГКХ та його ускладненнями розроблено тактику профілактики тромботичних ускладнень при різних ймовірностях їх виникнення. При низькому ступені ризику ВТЕ нами застосовано неспецифічні методи профілактики ТГВ, які полягали в максимально швидкій активізації хво-

рих у післяопераційному періоді, лікувальній фізкультурі, та, за показаннями, застосуванні компресійного трикотажу. При високому ступені наведені методи поєднано з медикаментними препаратами, які покращували реологічні властивості крові. В цих випадках вводили низькомолекулярні гепарини один раз на добу в післяопераційному періоді, в складку шкіри почергово у праву та ліву передньо-або задньолатеральні поверхні черевної стінки.

Упровадження в клініці опрацьованих об'єктивізованих прогностичних моделей визначення ризику виникнення ВТЕ та застосування способу профілактики у пацієнтів ГКХ та його ускладненнями 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. 1. ВТЕ залишаються проблемними ускладненнями при лікуванні ГКХ, основа запобігання яким полягає в адекватній профілактиці на ґрунті диференційованого підходу до визначення ризику їх виникнення.

2. Показники інтерлейкінів 1 β та 4, TNF, протромбінового індексу, загального фібриногену, МНВ, D-димерів, значення шкал Caprini і Rogers є факторами, які мають достовірний вплив на виникнення ВТЕ.

3. Упровадження об'єктивізованих прогностичних моделей визначення ризику виникнення ВТЕ дало змогу суттєво знизити частоту виникнення тромботичних ускладнень при лікуванні ГКХ.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів. Кавка М. Р. – формулювання висновків, набір клінічного матеріалу, участь у написанні тексту; Король Я. А. – формулювання завдання дослідження, участь у написанні тексту статті; Федчишин Н. Р. – огляд літератури, участь у написанні тексту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Лесна А. С. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих хірургічного профілю / А. С. Лесна // Харківська хірургічна школа. – 2021. – С. 35. DOI:https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.07.
3. Хвалибога Д. В. Тромбози системи нижньої порожньої 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.
4. Ashcroft K. VTE Prophylaxis Post-Laparoscopic Cholecystec-

tomy / K. Ashcroft, L. Theocharidou // *British Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 109, Issue Supplement 1 – P. 123 https://doi.org/10.1093/bjs/znac039.123.

5. Balachandran R. Incidence of Venous Thromboembolism Following Major Emergency Abdominal Surgery / R. Balachandran, K. K. Jensen, J. Burcharth [et al.] // *World J Surg*. – 2020. – № 44. – P. 704–710. https://doi.org/10.1007/s00268-019-05246-x.

6. 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.

7. 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.

REFERENCES

1. Verkhola IL, Yaroshenko EA, Malinovsky SL. Venous thromboembolism in surgical practice. *Med. perspekt* 2018; 23(4(part1)):46-50. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/145660>
2. Liesnyi VV, Filonenko VO, Liesna AS. Prevention of thromboembolic complications of surgical patients. *Kharkiv Surgical School* 2021; (3): 35-37. Available from: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.07>
3. Hvalyoga DV. Trombozy systemy nyzhn'oyi porozhnystoyi veny v planoviy ta urhennyi khirurhiyi – poperedzhennya rozvytku tromboemboliyi lehenevoyi arteriyi. dys. kand. med. nauk [Thrombosis of the inferior vena cava system in planned and urgent surgery – prevention of the development of pulmonary embolism. Dissertation for candidate of medical science]. Ternopil; 2022. In Ukrainian. Available from: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17471>.
4. Ashcroft K, Theocharidou L. VTE Prophylaxis Post-Laparoscopic Cholecystectomy. *British Journal of Surgery* 2022; 109:123. Available from: <https://doi.org/10.1093/bjs/znac039.123>.
5. Balachandran R, Jensen KK, Burcharth J Ekeloef S, Schack AE, Gögenur I. Incidence of Venous Thromboembolism Following Major Emergency Abdominal Surgery. *World J Surg* 2020; (44):704–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05246-x>.
6. Chen CH, Lin CL, Kao CH. The risk of venous thromboembolism in patients with gallstones. *Int J Environ Res Public Health* 2020; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082930>.
7. Nicholson M. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Journal of clinical medicine* 2020; (9.8):2467. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9082467>.

Отримано 10.04.2024

Електронна адреса для листування: ukorol9@yahoo.com

M. P. KAVKA, Y. A. KOROL, N. P. FEDCHYSHYN

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

RESULTS OF PREDICTING VENOUS THROMBOSIS AND EMBOLISM IN THE TREATMENT OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

The aim of the work: to improve the results of treatment of patients with acute calculous cholecystitis and its complications through differentiated prevention of venous thrombosis and embolism by the use of a developed prognostic model for determining the degree of their risk.

Materials and Methods. In the course of the study, the results of the examination and treatment of 101 patients with acute calculous cholecystitis and its complications for the period from 2021 to 2022 were analyzed on the basis of the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy of the FPDO of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (KNP 1 TMO, Lviv, Department of Surgery and Oncology №2). The majority were women (69 patients, or 68.3 %) aged 24 to 86 years (average age 59.0 ± 15.29 years). The patients were grouped according to the occurrence of the disease complications (34 patients, or 33.7 %) or their absence. The nature of the complications were mostly related to the combination of acute calculous cholecystitis with ductal pathology. The entire sample of patients was subject to clinical, laboratory and instrumental analysis. As a result of the examinations and analyzing of the data, 3 cases (21.4 %) of thrombosis in the veins of the lower legs and sural sinuses were detected, 2 cases (14.3 %) – thrombosis of the popliteal vein, 2 cases (14.3 %) – thrombosis of the superficial femoral vein, 2 cases (14.3 %) – thrombosis of common femoral, and 3 cases (21.4 %) – of the iliac veins.

Results and Discussion. In the course of the research and statistical analysis, 9 factors were singled out that have a reliable influence on the occurrence of venous thrombosis and embolism: interleukins 1 β and 4, TNF, prothrombin index, total fibrinogen, INR, D-dimers, values of the Caprini and Rogers scales. Formulas were developed for calculating the value for determining the probability of developing thrombotic complications with acute uncomplicated and complicated calculous cholecystitis, respectively. The implementation in the clinic of developed objective prognostic models for determining the risk of venous thrombosis and embolism, respectively, the use of a preventive method in patients with acute calculous cholecystitis and its complications 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 embolism; risk assessment method.