

Ризикадаптовані підходи до профілактики тромботичних ускладнень при гістеректомії

Мета роботи: провести оцінку стану системи гемостазу, розробити індивідуальні підходи для визначення груп ризику та профілактику тромботичних ускладнень (ТУ) у хворих на рак ендометрія (РЕ) на доопераційному етапі. Оптимізувати хірургічну тактику при виявленні тромбів у судинах малого таза при гістеректомії.

Матеріали і методи. При дослідженні використано загальноклінічні методи обстеження: лабораторні, ультразвукове дослідження, гістологічні методи; математичний, статистичний – для аналізу та узагальнення даних у пакеті Statgraph (v.3.0).

Результати досліджень та їх обговорення. До операції рівень D-димеру у 58,50 % хворих перевищував норму, що свідчило про активацію системи зсідання крові та загрозу розвитку ТУ, що було підтверджено у 5,4 % хворих, завдяки проведенню еластографії судин малого таза. До операції спостерігали збільшення рівня D-димеру у 86 (58,50 %) хворих, при операційному втручанні у 109 хворих (74,15 %).

Під час гістеректомії проведено ревізію кукс судин малого таза на наявність тромбів. У 11,56 % хворих при ревізії кукс судин малого таза виявлені тромботичні маси за лінійним розміром були від 0,3 до 5,4 см, що підтверджено гістологічним дослідженням. У 17 пацієток під час проведення тромбектомії було виділено 19 тромбів.

Створено математичну модель для рівняння множинної регресії, яка може бути використана для прогнозу наявності (відсутності) тромбів у венах малого таза.

Розроблено алгоритм оптимізації діагностичної та хірургічної тактики у хворих РЕ з врахуванням ризику можливих ТУ, який дозволяє оптимізувати діагностичну і хірургічну тактику, що сприяє активному виявленню тромбів у хворих із РЕ.

Ключові слова: рак ендометрія; тромботичні ускладнення; гіперкоагуляція; маркери тромбоутворення; D-димер; система гемостазу; тромбоз; тромбектомія; гістеректомія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Тромбоемболітичні ускладнення (ТЕУ) являються однією із основних причин смерті в хірургії. Найчастіше це ТЕЛА і тромбоз глибоких вен (ТГВ), варикозні вени, онкологічні захворювання, характер і тривалість операції, післяопераційні ускладнення, загальна анестезія, вік старше 40 років, ожиріння, інфекційні захворювання, гормонотерапія, недостатність кровообігу, дихальна недостатність, тривалий ліжковий режим, травма, післяпологовий період, тромбофілії. Ризик переходу гіперкоагуляції, характерної для онкологічних хворих, у тромбоз збільшується при наявності факторів ризику, що сприяють підвищеному тромбоутворенню [1].

Виявлення факторів ризику венозних тромбозів (ВТ) дозволило клініцистам запропонувати різні класифікації ступенів ризику післяопераційних тромботичних ускладнень (ТУ) [2, 3, 4]. Найбільш актуальною шкалою оцінки індивідуального ризику розвитку ТУ є шкала J. Carpiні, хоча науковці розробляють нові шкали, однак вони ще не прийняті [5].

Існуючий моніторинг за допомогою рутинної коагулограми не завжди виявляє ризик розвитку порушення гемостазу на доопераційному та післяопераційному періоді і тільки проведення спе-

ціальних тестів на виявлення молекулярних маркерів тромбофілії (D-димер, фактор Віллебранда, антитромбін III, протеїн C) та вчасно проведені профілактичні заходи можуть попередити підостре чи хронічне дисиміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові [6,7].

При оперативному втручанні вже на початку операції спостерігається активація системи гемостазу, яка зростає в найбільш травматичний момент і до кінця операції. Підсилюється загальна згортальна здатність крові, підвищуються маркери внутрішньосудинного згортання і тромбоутворення, агрегаційна активність тромбоцитів. У післяопераційний період зростає гіперкоагуляція, розвивається гіперкомпенсована форма хронічного ДВЗ. Вказані зміни сприяють утворенню тромбів як в глибоких венах нижніх кінцівок, так і в руслі мікроциркуляції життєво важливих органів [3, 8, 9]. За даними М. Донаті, післяопераційний тромбоз зустрічається у 3–5 разів частіше у хворих зі злякисними новоутвореннями, ніж у хворих без пухлин [10].

Таким чином, проблема своєчасної діагностики і профілактики розвитку післяопераційних ТУ є актуальною.

Незважаючи на високий рівень ТУ в онгогінекологічних хворих, у доступній науковій літе-

ратурі є поодинокі дослідження стану гемостазу та розвитку ТУ у хворих на рак ендометрія (РЕ), і більшість дослідників виділяє, що саме ця група жінок становить вкрай високу групу ризику [11].

Матеріали і методи. Обстежено 147 хворих на РЕ на базі кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” та гінекологічного відділення Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру, що знаходились на оперативному лікуванні з приводу РЕ в 2014–2017 роках.

У процесі обстеження враховували анамнестичні дані, визначали вік (роки) та антропометричні показники.

Діагноз РЕ встановлювали згідно з міжнародними стандартами [12].

При дослідженні використано загальноклінічні методи обстеження: лабораторні, ультразвукове дослідження, гістологічні методи; математичний, статистичний – для аналізу та узагальнення даних у пакеті Statgraph (v.3.0).

У кожної пацієнтки напередодні операції проводили оцінку факторів ризику розвитку післяопераційного венозного тромбозу згідно з міждисциплінарними клінічними рекомендаціями “Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика” (Київ, 2011 р.), застосовуючи шкалу ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень J. Caprini (2012 р.). Дана шкала інтегрує і кумулює фактори ризику ТУ.

При високому ризику ТУ проводили ряд обстежень: лабораторних (АЧТВ, ПВ, ТВ, МНВ, D-димер, протеїн С, АТ III, фібриноген); клінічних (клініко-функціональні проби) та інструментальних (КТ, УЗД-еластографія судин нижніх кінцівок і малого таза).

Результати досліджень та їх обговорення. Досліджувану групу становили 147 хворих на РЕ, середній вік становив $(59,22 \pm 0,78)$ року; середній зріст – $(160,22 \pm 0,60)$ см; середня вага $(81,77 \pm 1,42)$ кг; ІМТ – $(31,88 \pm 0,54)$ кг/м²; бали за шкалою Caprini – $(6,26 \pm 0,08)$ бала; ППТ – $(1,90 \pm 0,02)$ м².

Проведено динамічний контроль стану системи гемостазу на доопераційному етапі, під час операції та ранньому післяопераційному періоді (1, 5, 8 доба) у хворих на РЕ.

Виявлено лабораторні ознаки гіперкоагуляції відносно референтних норм. Встановлено достовірні ($p < 0,05$) позитивні ($r^2 > 0,17$) і негативні ($r^2 < -0,17$) кореляційні зв'язки між основними антропометрич-

ними характеристиками хворих (належною масою тіла; площею поверхні тіла) до шкали Caprini і основними показниками активності системи гемостазу (фібриногену, антитромбіну III, протеїну С, D-димеру) та між ступенем диференціації пухлини і фібриногеном. Встановлено пряму кореляційну залежність між підвищеними рівнями D-димеру і протеїну С у хворих на РЕ, що підтверджено даними еластографії до операції та проведенням тромбектомії під час оперативного втручання.

До операції рівень D-димеру в 58,50 % хворих перевищував норму, що свідчило про активацію системи зсідання крові та загрозу розвитку ТУ, що було підтверджено у – 5,4 % хворих, завдяки проведенню еластографії судин малого таза (рис.1).

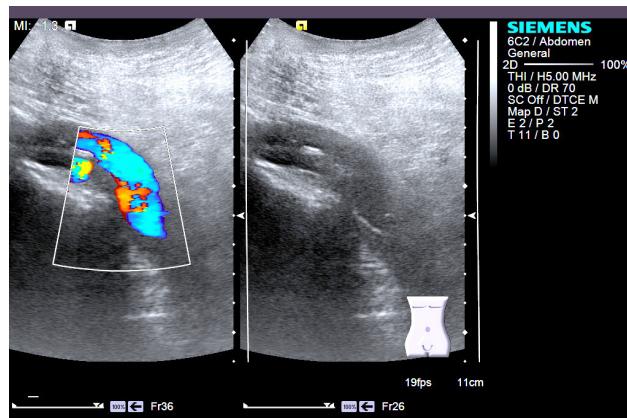


Рис. 1. Еластографічна картина обстеження судин малого таза хворої М.

Оперативне планове лікування проведено усім хворим, згідно зі стандартами лікування (гістеректомія).

Оперативне втручання виконували під загальним знеболенням, проводили профілактика ТУ згідно з клінічними протоколами “Профілактика тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології” наказ МОЗ України 15.06.2007 № 329. Активацію пацієнтку здійснювали на другу добу після операції. Тривалість операції в середньому становила $(85 \pm 3,75)$ хв (від 40 до 250 хв).

Підвищений рівень D-димеру до операції свідчив про дисбаланс між ланками системи гемостазу, активацію системи згортання крові, яка посилюється при операції, і загрозу розвитку ТУ. До операції спостерігали збільшений рівень D-димеру у 86 (58,50 %) хворих, при операційному втручанні у 109 хворих (74,15 %) (рис. 2).

Під час гістеректомії проведено ревізія куку судин малого таза на наявність тромбів. У 11,56 % хворих при ревізії куку судин малого таза були ви-

З ДОСВІДУ РОБОТИ

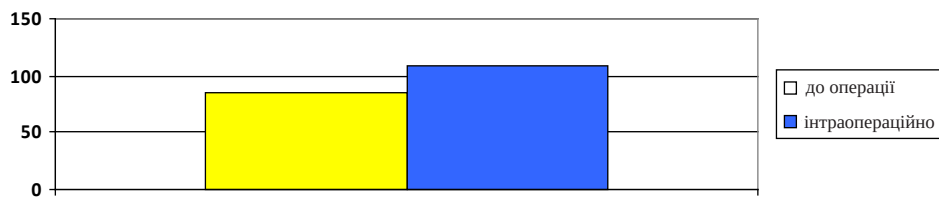


Рис. 2. Підвищений рівень D-димеру до операції та інтраопераційно у хворих на РЕ.

явлені тромботичні маси за лінійним розміром були від 0,3 до 5,4 см (рис. 3), що підтверджено гістологічним дослідженням. У 17 пацієнток під час проведення тромбектомії було виділено 19 тромбів.

Встановлено клінічні, конституційні, вікові та морфологічні фактори ризику ТЕУ у хворих на

РЕ, розроблено критерії їх діагностики, лікування та профілактики. Завдяки проведеним дослідженням створено математичну модель для рівняння множинної регресії, яка може бути використана для прогнозу наявності (відсутності) тромбів у венах малого таза (рис. 4).

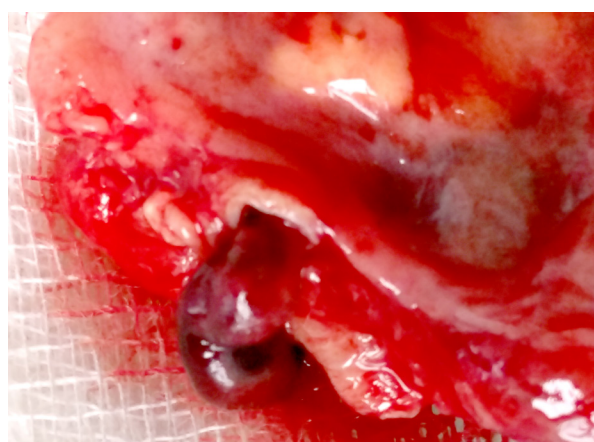


Рис. 3. Тромботичні маси в просвіті яєчникової вени.

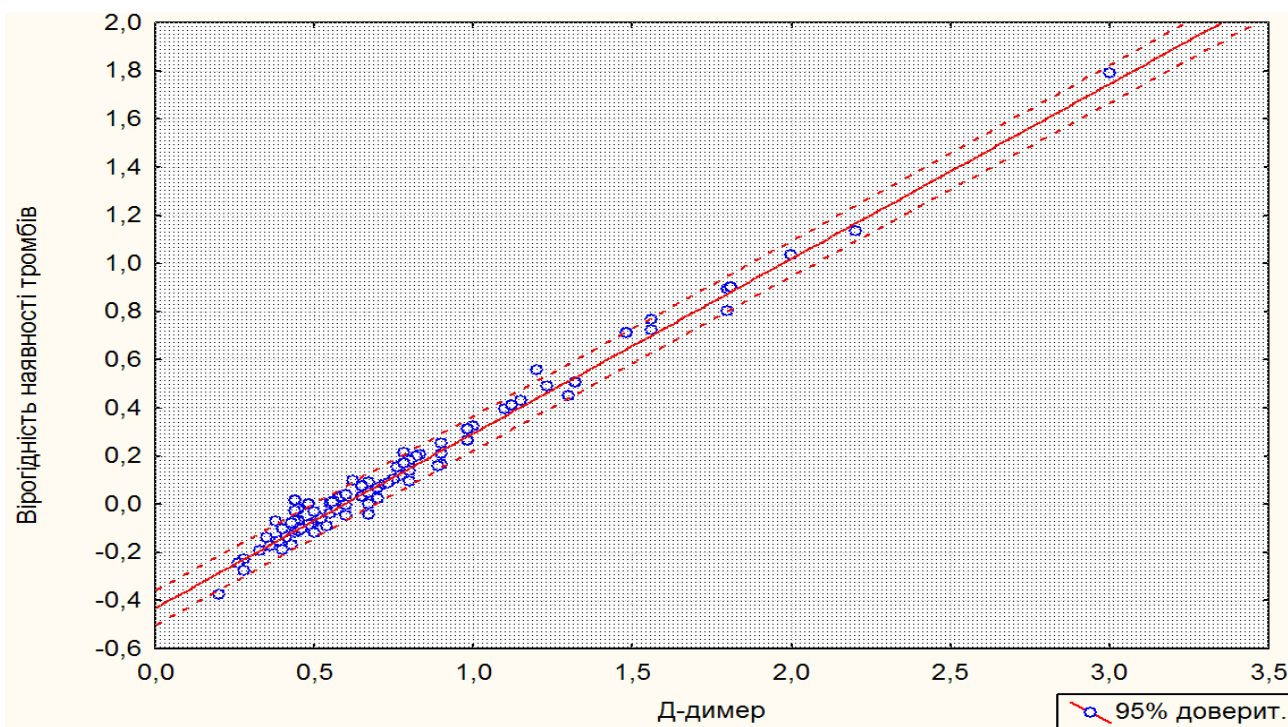


Рис. 4. Математична модель імовірності наявності тромбів у венах малого таза.

Вірогідність наявності тромбів у венах малого таза = $-0,60 - 0,6$ (% від належної ППТ) + $0,15$ (балів за шкалою Caprini) + $0,74$ (D-димер).

На основі динамічного спостереження за системою згортання крові на доопераційному етапі та клінічними спостереженнями за хворими роз-

роблено алгоритм (рис. 5) оптимізації діагностичної та хірургічної тактики у хворих на РЕ з врахуванням ризику можливих ТУ, який дозволяє оптимізувати діагностичну і хірургічну тактику, що сприяє активному виявленню тромбів у хворих із РЕ.

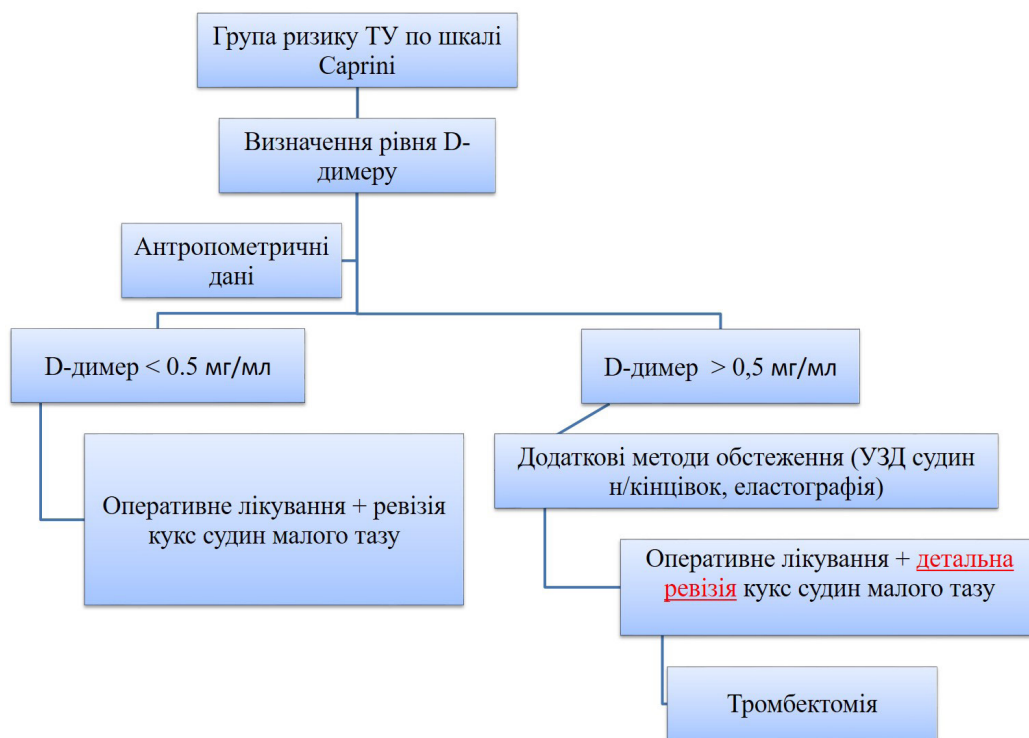


Рис. 5. Алгоритм оптимізації діагностичної та хірургічної тактики у хворих на РЕ з врахуванням ризику можливих ТУ.

Висновки. Чітка диференціація хворих на РЕ з групи високого ризику щодо виникнення ТУ дозволяє виявити наявність тромба, провести адекватну тромбектомію з підтвердженням кореляції рівня D-димеру до наявності тромботичних мас, а також отримати гістологічне підтвердження тромбозу, що дає можливість здійснити корекцію лікування та попередити виникнення ТУ в ранньому післяопераційному періоді.

Включення визначення D-димеру як прогностичного маркера тромбозу до загальноприйнятих доопераційних обстежень дозволяє з більшою імовірністю виявити групи високого ризику ТУ,

загрозу розвитку післяопераційних ТУ та спрямувати зусилля на профілактику останніх, удосконалити принципи профілактики у хворих РЕ.

Надзвичайно важливим є індивідуальний підхід до виявлення факторів ризику в кожного хворого з дотриманням цього принципу на всіх етапах оперативного лікування. У хворих на РЕ при виявленні підвищеного рівня D-димеру, збільшеної площі поверхні тіла та високих балів за шкалою Caprini при виконанні гістеректомії необхідно проводити детальну ревізію кукс судин малого таза для виявлення тромботичних мас у їх просвіті і при наявності – провести адекватну тромбектомію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study / J. Ahlbrecht, B. Dickmann, C. Ay [et al.]// Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30, No. 31. – P. 3870–3878.
2. Волкова В. Венозный тромбоемболизм в онкологии / В. Волкова, А. Макацария, А. Солопова // Врач. – 2007. – № 7. – С. 46–50.
3. Предикторы развития венозных тромбоемболических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска / В. Е. Барин, К. В. Лобастов, И. В. Счастливцев [и др.] // Флебология. – 2014. – № 1. – С. 21–30.

4. Arcelus J. I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients; International Surgical Thrombosis Meeting "Optimizing VTE Management in surgical patients" (abstract) / J. I. Arcelus. Greece, 2007.
5. Caprini J. A. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach / J. A. Caprini. – 2013. – Mode access: <http://www.venousdisease.com/Publications/JACaprini-HybridApproach3-10-05.pdf>.
6. Gouin-Thibault I. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients / I. Gouin-Thibault, M. M. Samama // *Semin. Thromb. Haem.* – 1999. – Vol. 25. – P. 167–172.
7. Green K. B. Hypercoagulability in cancer / K. B. Green, R. L. Silverstein // *Hemat. One. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 10. – P. 499–530.
8. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови / Б. И. Кузник. – Чита, 2004. – 230 с.
9. Lip J. A. Cancer and the prothrombotic state / J. A. Lip, B. S. Chin, A. D. Blann // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3 (1). – P. 27–34.
10. Donati M. B. Cancer and thrombosis / M. B. Donati // *Haemostasis.* – 1994. – Vol. 24. – P. 128–131.
11. Heit J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J. Heit // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, No. 3. – P. 370–372.
12. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 16–41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.

REFERENSEC

1. Ahlbrecht, J., Dickmann, B., Ay, C., Dunklerjavascript:popRef('aff1'), D., Thalerjavascript:popRef('aff1'), J., Schmidinger, Mjavascript:popRef('aff1'). (2012). Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 31, 3870-3878.
2. Volkova, V., Makatsariia, A. & Solopova, A. (2007). Venoznyy tromboembolizm v onkologii [Venous thromboembolism in oncology]. *Vrach – Doctor*, 7, 46-50 [in Russian].
3. Barinov, V.E., Lobastov, K.V., Schastlivtsev, I.V., Tsaplin, S.N., Laberko, L.A., Brekhov, E.I. & Boyarintsev, V.V. (2014). Prediktory razvitiya venoznykh tromboembolicheskikh usklozneniy v eksperimentalnykh patsiyentov z grupy vysokogo riska [Predictors of venous thromboembolic complications in operated patients from high risk group]. *Flebologiya – Flebology*, 1, 21-30 [in Russian].
4. Arcelus, J.I. (2007). Recognizing the risk of VTE in surgical patients; International Surgical Thrombosis Meeting "Optimizing VTE Management in surgical patients" (abstract). Greece.
5. Caprini, J.A. (2013). Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach. Retrieved from: <http://www.venousdisease.com/Publications/JACaprini-HybridApproach3-10-05.pdf>.
6. Gouin-Thibault, I. & Samama, M.M. (1999). Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin. Thromb. Haem.*, 25, 167-172.
7. Green, K.B. & Silverstein, R.L. (1996). Hypercoagulability in cancer. *Hemat. One. Clin. North. Am.*, 10, 499-530.
8. Kuznik, B.I. (2004). *Fiziologiya i patologiya sistemy krovi [Physiology and pathology of the blood system]*. Chita [in Ukrainian].
9. Lip, J.A., Chin, B.S., & Blann, A.D. (2002). Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.*, 3 (1), 27-34.
10. Donati, M.B. (1994). Cancer and thrombosis. *Haemostasis*, 24, 128-131.
11. Heit, J. (2008). The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28 (3), 370-372.
12. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., ... Sessa, C. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 27 (1), 16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.

Отримано 07.02.2018

B. D. KRYVOKULSKY^{1,2}, I. V. ZHULKEVICH¹

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹
Ternopil Regional Clinical Oncology Dispensary²

RISK ADAPTED APPROACHES TO PROPHYLAXIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS AT GISTERECTOMY

The aim of thw work: to evaluate the condition of the hemostasis system, to develop individual approaches for the identification of risk groups and prevention of trombotic complications in patients with endometrial cancer at the preoperative stage; to optimize surgical tactics for detecting blood clots in the pelvic vessels with hysterectomy.

Materials and Methods. The research used general-clinical methods of examination: laboratory, ultrasound, histological methods. Mathematical, statistical – for analysis and generalization of data in the package, "Statgraph" (v.3.0).

Results and Discussion. Prior to surgery, the level of D-dimer in 58.50 % of patients exceeded the norm, indicating the activation of the system of blood clotting and the threat of development of trombotic complications, which was confirmed in - 5.4 % of patients, conducted by elastrafication of small pelvic vessels. Prior to the operation, an increased level of D-dimer was observed in 86 (58.50%) patients, with an operation in 109 patients (74.15 %).

During the hysterectomy, the stump of the small pelvic vessels was inspected for the presence of thrombi. Thrombotic masses were found in 11.56 % of patients with a revision of the stump of the pelvic vessels, which were linear in size from 0.3 to 5.4 cm, which was confirmed by histological examination. In 17 patients during the thrombectomy 19 thrombi were isolated.

З ДОСВІДУ РОБОТИ

A mathematical model for the multiple regression equation, which can be used to predict the presence (absence) of blood clots in the veins of the pelvis, is created.

The algorithm of optimization of diagnostic and surgical tactics in patients with endometrial cancer is taken into account considering the risk of possible thrombotic complications, which allows to optimize the diagnostic and surgical tactics that promotes active detection of blood clots in patients with endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; thrombotic complications; hypercoagulation; thrombotic markers; D-dimer; hemostasis system; thrombosis; thrombectomy; hysterectomy.

Б. Д. КРИВОКУЛЬСКИЙ^{1,2}, И. В. ЖУЛКЕВИЧ¹

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»¹
Тернопольский областной клинический онкологический диспансер²

РИСКАДАПТИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИИ

Цель работы: провести оценку состояния системы гемостаза, разработать индивидуальные подходы для определения групп риска и профилактики тромботических осложнений (ТО) у больных раком эндометрия (РЭ) на дооперационном этапе. Оптимизировать хирургическую тактику при обнаружении тромбов в сосудах малого таза при гистерэктомии.

Материалы и методы. При исследовании использованы общеклинические методы обследования: лабораторные, УЗИ, гистологические методы; математический, статистический – для анализа и обобщения данных в пакете Statgraph (v.3.0).

Результаты исследований и их обсуждение. До операции уровень D-димера у 58,50 % больных превышал норму, что свидетельствовало об активации системы свертывания крови и угрозу развития ТО, что было подтверждено в – 5,4 % больных, проведенной эластографией сосудов малого таза. До операции наблюдали возросший уровень D-димера в 86 (58,50 %) больных, при операции у 109 больных (74,15 %).

Во время гистерэктомии проведена ревизия культей сосудов малого таза на наличие тромбов. У 11,56 % больных при ревизии культей сосудов малого таза были обнаружены тромботические массы, которые по линейному размеру были от 0,3 до 5,4 см, что подтверждено гистологическим исследованием. В 17 пациенток во время проведения тромбэктомии было выделено 19 тромбов.

Создана математическая модель для уравнения множественной регрессии, которая может быть использована для прогноза наличия (отсутствия) тромбов в венах малого таза.

Разработан алгоритм оптимизации диагностической и хирургической тактики у больных РЭ с учетом риска возможных ТО, который позволяет оптимизировать диагностическую и хирургическую тактику, что способствует активному выявлению тромбов у больных РЭ.

Ключевые слова: рак эндометрия; тромботические осложнения; гиперкоагуляция; маркеры тромбообразования; D-димер; система гемостаза; тромбоз; тромбэктомия, гистерэктомия.