

Диагностика и коррекция тромботических осложнений у пациентов, подлежащих бариатрической хирургии

Авторы: Сухонос Р.Е.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Рубрики: Медицина неотложных состояний

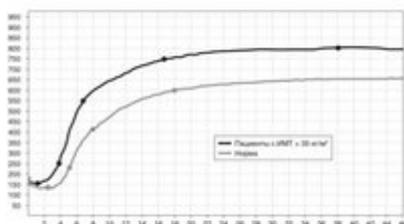
Разделы: Клинические исследования

Резюме

Актуальность. В мире от ожирения и его осложнений ежегодно умирает около 2,8 млн человек. Ожирение является независимым фактором риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), так как вмешивается во внутренние и внешние пути коагуляции, а также в антикоагулянтные механизмы, что приводит к гиперкоагуляционному состоянию. Снижение избытка массы тела у пациентов с морбидным ожирением путем бариатрической хирургии становится все популярнее, ведь бариатрия является эффективным средством в терапии ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Преимущества бариатрической хирургии неоспоримы, так же как и риски. Несмотря на проведение многих исследований свертывающей системы крови, случаи тромботических осложнений у таких пациентов становятся все более частыми, особенно во время оперативных вмешательств и в послеоперационный период, учитывая то, что операция является триггерным фактором в развитии тромбоэмболии. Материалы и методы. Была изучена система гемостаза у 53 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 35 кг/м². Все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 15 больных, которым была проведена комбинированная терапия: эноксапарин натрия 0,1% 0,2 мл подкожно (п/к) 2 раза в сутки каждые 12 ч и пентоксифиллин 100 мг 2 раза в сутки каждые 12 ч. Вторую группу составили 17 пациентов, которым проведено лечение: эноксапарин натрия 0,1% 0,2 мл п/к 2 раза в сутки каждые 12 ч. Третья группа — контрольная: 21 человек с ожирением, с ИМТ > 35 кг/м², которые не подлежали бариатрическому вмешательству. Исследование системы гемостаза проводилось с помощью низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) сразу после госпитализации и на 1-е, 3-и, 5-е сутки после бариатрии. Были проверены следующие константы свертывания крови: интенсивность контактной коагуляции; интенсивность коагуляционного драйва; максимальная плотность сгустка; фибринолитическая активность — индекс ретракции и лизиса сгустка. Результаты. У пациентов 1-й группы (антикоагулянты + антиагреганты) риск тромботических осложнений ниже, поскольку данная терапия снизила значения на всех этапах гемокоагуляции к референтным величинам; пациенты 2-й группы (антикоагулянты), несмотря на нормализацию коагуляционного звена, имели повышение значений агрегации и фибринолиза относительно нормы, а значит, риск тромботических осложнений остается высоким. Выводы. Инструментальный метод НПТЭГ позволил адекватно оценить систему гемокоагуляции в динамике у пациентов с морбидным ожирением, с ИМТ ≥ 35 кг/м²; у данной категории пациентов доказана высокая степень риска ВТЭ, а также то, что для адекватной профилактики ВТЭ у пациентов с ожирением, подлежащим бариатрической хирургии, комбинация антикоагулянтов и антиагрегантов является наиболее эффективной, чем монотерапия антикоагулянтами.

Ключевые слова

ожирение; тромбообразование; гемостаз; эноксапарин; пентоксифиллин



Введение

Ожирение является одной из глобальных проблем XXI века, и, как отметила Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в издании World health statistics 2012, приняла форму эпидемии [1]. По

данным ВОЗ, в мире насчитывается более 1,7 миллиарда людей, имеющих избыточную массу или ожирение.

В мире от ожирения и его осложнений ежегодно умирает около 2,8 млн человек. В некоторых странах процент людей, имеющих избыточный вес или ожирение, превышает 50 %. В большинстве европейских стран ожирением страдает от 15 до 25 % взрослого населения [3]. В Украине проблема ожирения является не менее актуальной, чем во всем мире. По данным Министерства здравоохранения Украины, 50,5 % мужчин, 56 % женщин и 10 % детей страдают лишним весом, 16 % мужчин и 26 % женщин больны ожирением, из них 10 % — морбидным ожирением [3, 4].

Ожирение является независимым фактором риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у мужчин и женщин [2]. Согласно предложенному механизму тромбообразования при ожирении по L. Freeman (2010), существует несколько расстройств в системе гемостаза, благодаря которым ожирение можно рассматривать как протромботическое состояние. К ним относятся повышенная активность тромбоцитов (лептин и адипонектин, инсулинорезистентность, стаз крови, воспаление), состояние прокоагуляции (повышенная выработка тромбина, повышение уровня тканевого фактора, фибриногена, фактора VII и фактора VIII), нарушение фибринолиза (избыточная продукция ингибитора активатора плазминогена-1 и ингибитора фибринолиза, активированного тромбином), а также активация эндотелиальных клеток за счет тканевой гипоксии [5–7]. Исходя из вышесказанного, ожирение вмешивается во внутренние и внешние пути коагуляции, а также в антикоагулянтные механизмы, что приводит к гиперкоагуляционному состоянию.

Снижение избытка массы тела у пациентов с морбидным ожирением путем бариатрической хирургии становится все популярнее, ведь доказано, что бариатрия является эффективным средством в терапии ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Хорошо зарекомендовали себя такие методы бариатрии, как лапароскопическое бандажирование желудка (LAGB), Roux-en-Y желудочное шунтирование (RYGBP), билиопанкреатическое шунтирование (BPD) и рукавная гастропластика (SG). LAGB является ограничивающим методом, тогда как RYGBP и BPD считаются преимущественно малабсорбтивными процедурами. SG была разработана как двухэтапная операция, однако в настоящее время проводится как одноэтапная процедура [15].

Показания к бариатрической хирургии

— Пациенты от 18 до 60 лет, у которых:

- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²;

- ИМТ 35–40 кг/м² и сопутствующая болезнь (нарушение обмена веществ, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, тяжелые заболевания суставов, индуцированные ожирением тяжелые психологические проблемы).

— Пациенты старше 60 лет. У этих пациентов основная задача — улучшить качество жизни. Польза должна быть выше, чем потенциальные риски, поэтому показания к операции должны быть индивидуализированы.

Противопоказания к бариатрической хирургии

— Отсутствие усилий, чтобы похудеть, после соответствующего нехирургического медицинского лечения.

— Психотические расстройства, тяжелая депрессия, расстройства личности.

— Алкогольная и/или наркотическая зависимость.

— Болезни, угрожающие жизни (в краткосрочной перспективе).

— Пациенты, которые не могут самостоятельно заботиться о себе.

— Пациенты с очень высоким или неприемлемым риском для анестезии.

Преимущества бариатрической хирургии неоспоримы, так же как и риски [15]. В метаанализе 2004 года (США) 30-дневный послеоперационный уровень смертности составлял 0,1 % для ограничительных процедур (желудочное бандажирование или гастропластика), 0,5 % — для желудочного шунтирования и 1,1 % — для билиопанкреатической диверсии или переключения двенадцатиперстной кишки [8, 9]. Венозная тромбоэмболия, которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и его осложнение, легочную эмболию (ТЭЛА), является частой причиной заболеваемости и смертности после бариатрической операции. Однако послеоперационная частота ВТЭ варьирует широко: от 0,2 до 1,3 % в течение 30 дней [9–11] до 0,42 % в течение 90 дней [12]. Послеоперационные эпизоды ТЭЛА со смертельным исходом также не являлись редкостью. Вскрытие 10 пациентов, которые скончались после RYGBP, показали, что 3 из них умерли от ТЭЛА [13]. Выделяют следующие факторы послеоперационного риска ВТЭ у пациентов с морбидным ожирением, которые подлежали бариатрическому вмешательству: тип операции (высокий риск при открытом по сравнению с лапароскопическим вмешательством и высокий риск RYGBP сравнительно с

регулируемым желудочным бандажом) [9–11], возраст пациента более 50 лет, послеоперационная несостоятельность анастомоза, курение в анамнезе, а также предшествующие ВТЭ [9].

Несмотря на проведение многих исследований свертывающей системы крови, случаи тромбоемболических осложнений у таких пациентов становятся все более частыми, особенно во время оперативных вмешательств и в послеоперационный период, учитывая то, что именно вмешательство является триггерным фактором в развитии тромбоемболии. Периоперационные факторы развития тромбоемболических осложнений включают расширение объема хирургического вмешательства, продолжительность операции, послеоперационную иммобилизацию, использование общей анестезии.

Фармакологическая профилактика ВТЭ

Превентивное использование низкомолекулярного гепарина (НМГ) эноксапарина натрия уменьшает вероятность ВТЭ на 45–63 % у всех больных, включая хирургических пациентов, по сравнению с теми больными, которым профилактика не проводилась [14]. В то время как фармакологические дозировки этих агентов были хорошо охарактеризованы для пациентов с нормальной массой тела, дозировка у пациентов с ожирением представляет ряд проблем в связи с изменением как перераспределения лекарств, так и их фармакокинетики. Больные с морбидным ожирением имеют повышенный процент жира относительно общей массы тела, но в то же время довольно низкую васкуляризацию жировой ткани, что, с одной стороны, приводит к увеличению объема перераспределения липофильных лекарственных средств, с другой — может привести к передозировке ими. Во многих рекомендациях для профилактики ВТЭ у пациентов с умеренным и высоким риском тромботических осложнений в общей хирургии, в том числе бариатрической, рекомендуют использовать НФГ, НМГ и фондапаринукс для профилактики тромбозов. Так, в отношении терапии эноксапарином натрия 0,1% предлагается дозирование по массе тела (Мт). У больных с Мт < 50 кг эноксапарин назначают по 20 мг 1 р/д; Мт = 50–100 кг — 40 мг 1 р/д; Мт = 100–150 кг — 40 мг 2 р/д; Мт > 150 кг — 60 мг 2 р/д [6, 14, 15].

Однако категория пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30), в том числе лиц с морбидным ожирением (ИМТ ≥ 40), плохо представлена в аспекте адекватной и эффективной превентивной и/или корригирующей терапии ВТЭ. Несмотря на доказанный высокий риск развития тромбоемболических осложнений у больных с ожирением, включая лиц, подлежащих бариатрическим вмешательствам, вопросы выбора метода терапии по-прежнему актуальны. Например: адекватно ли подобрана доза антикоагулянта? Достаточно ли монотерапии НМГ? Возможно ли применение комбинации препаратов для профилактики ВТЭ; если да, то каких? Возможна ли профилактика комбинацией НМГ с антиагрегантами? Насколько такая комбинация эффективна? Но для ответа на эти вопросы мы должны четко понимать функциональное состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза у данной категории пациентов. Для объективизации в последнее время все чаще используют метод тромбоэластографии. Низкочастотная пьезоэлектрическая тромбоэластография (НПТЭГ) является наиболее эффективной методикой исследования гемостатического потенциала, способной объективно отобразить сосудисто-тромбоцитарный компонент, коагуляционное звено системы гемостаза и фибринолиз. Прибор обеспечивает расчет соответствующих параметров, отображаемых в виде графика (рис. 1, 2) и таблицы с цифровыми значениями: А0 — начальный показатель агрегатного состояния крови; R (t1) — время контактной фазы коагуляции; ИКК — интенсивность контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ВСК — время свертывания крови; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; МПС — максимальная плотность сгустка; Т — время формирования фибринотромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови); ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка [16, 17].

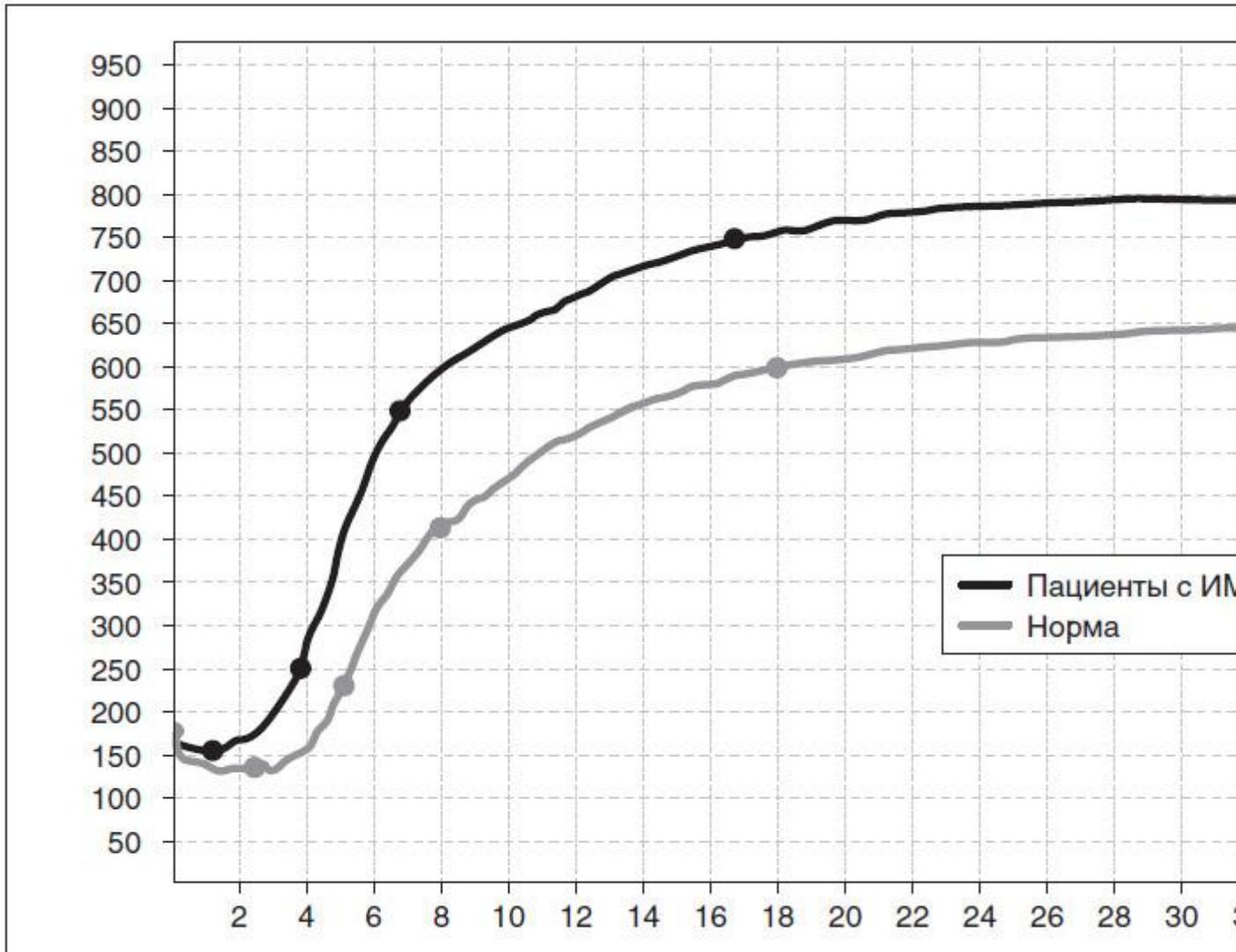


Рисунок 1. Интегральная тромбозластограмма по результатам исследования в группе здоровых добровольцев и пациентов с ИМ

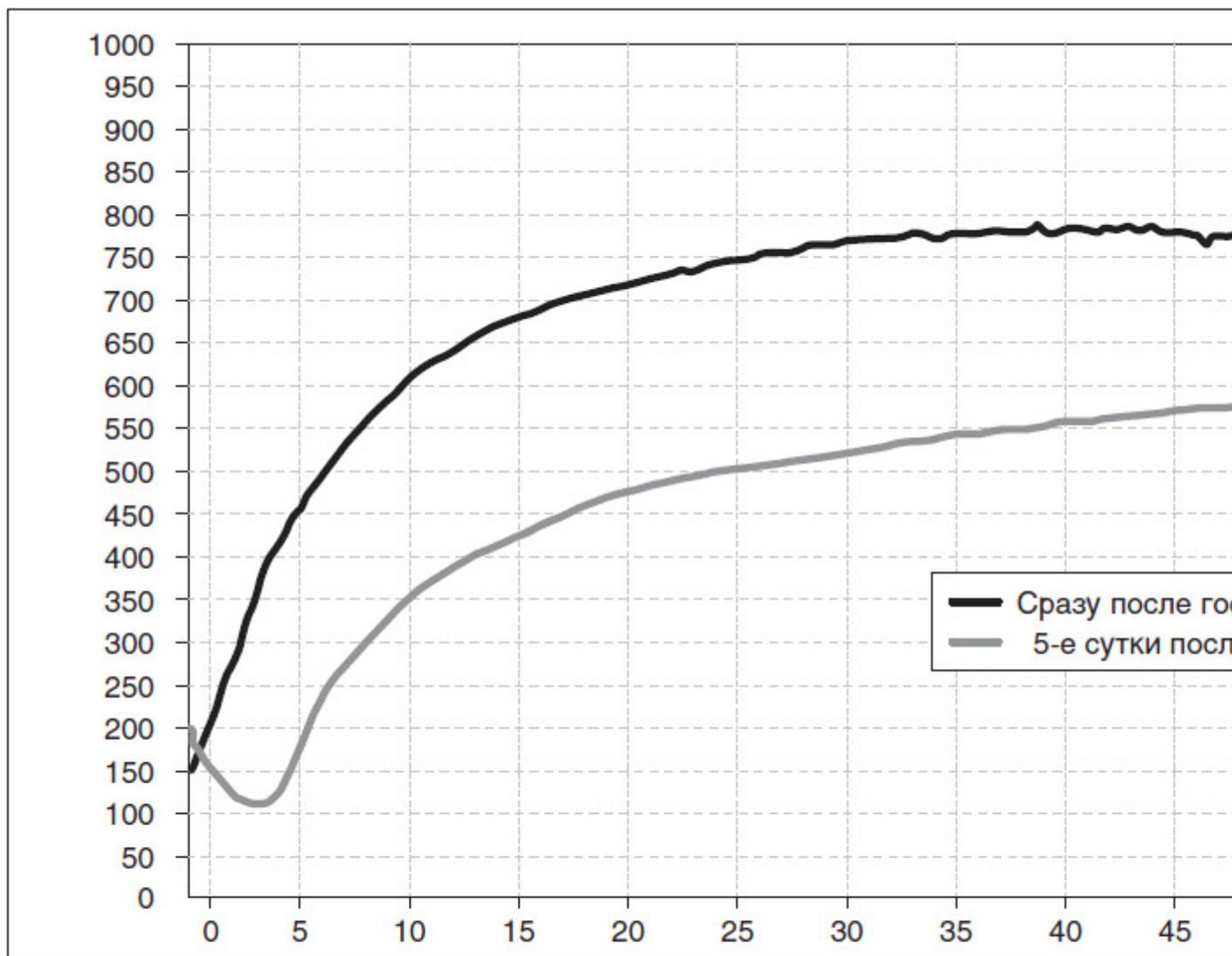


Рисунок 2. Сравнительная тромбозластограмма пациента, 53 лет (рост — 167 см, масса тела — 134 кг) сразу после поступления в клинику и на 5-е сутки после рукавной гастропластики. Пациенту проводилась комбинированная терапия.

Целью данного исследования является повышение результативности определения степени тромбоопасности с помощью НПТЭГ и минимизация риска развития тромбоземболических осложнений у пациентов, которые подлежали оперативному лечению путем бариатрической хирургии; оптимизация методов диагностики нарушений системы гемостаза; выбор адекватной профилактики и коррекции ВТЭ путем рациональной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Материалы и методы

Изучена система гемостаза у 53 пациентов с ИМТ > 35 кг/м², которые проходили лечение на базе клиники «Odrex» и Одесской областной клинической больницы. Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты, которые подлежали оперативному лечению путем бариатрической хирургии, были разделены на 2 группы в зависимости от вида терапии. Первую группу составили 15 больных, которым была проведена комбинированная терапия: эноксапарин натрия 0,1% 0,2 мл подкожно (п/к) 2 раза в сутки каждые 12 ч и пентоксифиллин 100 мг 2 раза в сутки каждые 12 ч. Вторую группу составили 17 пациентов, которым проведено лечение: эноксапарин натрия 0,1% 0,2 мл п/к 2 раза в сутки каждые 12 ч. Контрольная группа — 21 человек с ожирением, с ИМТ > 35 кг/м², которые не подлежали бариатрическому вмешательству, без учета пола и сопутствующих патологий.

Исследование системы гемостаза проводилось с помощью низкочастотной пьезоэлектрической тромбозластографии аппаратом АРМ-01М «Меднорд» сразу после госпитализации и на 1-е, 3-и, 5-е сутки после бариатрии. Кровь для исследования брали в одинаковых условиях по стандартной методике с кубитальной вены.

Были проверены следующие константы свертывания крови:

- интенсивность контактной коагуляции;

- интенсивность коагуляционного драйва;
- максимальная плотность сгустка;
- фибринолитическая активность — индекс ретракции и лизиса сгустка.

Результаты

В обеих группах пациентов с морбидным ожирением, с ИМТ ≥ 35 кг/м², которые подлежали бариатрии, до терапии ИКК была увеличена на 23,57 %, ИКД — более чем на 32,68 %, МПС увеличена на 74,52 %, ИРЛС — на 91,18 % выше нормы.

Пациенты 1-й группы на 5-й день после бариатрии, по данным НПТЭГ (табл. 1): ИКК снижена на 15,22 % по сравнению с нормой; параметры коагуляции и фибринолиза имеют надежную тенденцию к нормальным значениям, и снижение активности фибринолиза достигает нормальных значений. У пациентов 2-й группы в то же время ИКК увеличилась на 12,62 %, ИКД приближена к нормальным величинам, МПС повышена на 18,63 % по сравнению с нормой, а ИРЛС был на 31,17 % выше нормы.

Таблица 1. Результаты исследования системы гемостаза (НПТЭГ) у бариатрических пациентов до терапии и на 5-е сутки после вмешательства

Сроки исследования		Результаты исследований по		
		ИКК	ИКД	МПС
До терапии		↑ 23,57	↑ 32,68	↑ 74,52
5-й день	1-я группа	↓ 15,2	N	N
	2-я группа	↑ 12,62	N	↑ 18,63

Примечание: ↑↓ — повышение/снижение относительно нормы (N).

У пациентов 1-й группы (антикоагулянты + антиагреганты) риск тромботических осложнений ниже, поскольку данная терапия снизила значения на всех этапах гемокоагуляции к референтным величинам (рис. 2); пациенты 2-й группы (антикоагулянты), несмотря на нормализацию коагуляционного звена, имели повышение значений агрегации и фибринолиза относительно нормы, а значит, риск тромботических осложнений остается высоким.

Выводы

В результате проведенных исследований с помощью НПТЭГ доказана высокая степень риска ВТЭ у пациентов с морбидным ожирением, с ИМТ ≥ 35 кг/м².

Инструментальный метод «низкочастотная пьезоэлектрическая гемовискозиметрия» позволил адекватно оценить систему гемокоагуляции в динамике у данной категории пациентов.

У больных с морбидным ожирением монотерапия эноксапарином натрия 0,1% 0,2 мл п/к 2 раза в сутки каждые 12 ч имеет низкую эффективность по сравнению с комбинированной терапией эноксапарином натрия 0,1% 0,2 мл п/к 2 раза в сутки каждые 12 ч и пентоксифиллином 100 мг 2 раза в сутки каждые 12 ч, так как показатели сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и фибринолиза оставались повышенными.

У данной категории больных комбинированная терапия эноксапарином натрия 0,1% 0,2 мл п/к 2 раза в сутки каждые 12 ч и пентоксифиллином 100 мг 2 раза в сутки каждые 12 ч является эффективным методом профилактики и коррекции тромботических осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. World health statistics 2012. — P. 34-37.
2. Flegal K.M. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008 / K.M. Flegal, M.D. Carroll, C.L. Ogden, L.R. Curtin // JAMA. — 2010. — Vol. 303. — P. 235-241.
3. Огиенко В.П. Статистические данные по распространению ожирения в Украине и мире в целом [Электронный ресурс] / В.П. Огиенко. — Режим доступа: <http://medstat.gov.ua/ukr>.

4. *Мировая статистика здравоохранения 2014 / Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 2014. — С. 21-24.*
5. *Faber D.R. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis / D.R. Faber, P.G. de Groot, F.L. Visseren // *Obes. Rev.* — 2009. — Vol. 10. — P. 554-563.*
5. *Воротынцев С.И., Тарабрин О.А. Влияние эпидуральной аналгезии на гемостатический потенциал после абдоминальных операций у пациентов с ожирением / С.И. Воротынцев, О.А. Тарабрин // *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.* — 2018. — № 1(11). — С. 5-13.*
6. *Napoleone E., Dis A., Amore C. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — 5. — P. 1462-1468.*
7. *Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W., Fahrbach K. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* — 2004 Oct 13. — 292(14). — P. 1724-37. Erratum in: *JAMA.* — 2005 Apr 13. — 293(14). — P. 1728. [PubMed: 15479938].*
8. *David A. Froehling, MD. Incidence of Venous Thromboembolism After Bariatric Surgery: A Population-Based Cohort Study / David A. Froehling, MD, Paul R. Daniels, MD, Karen F. Mauck, MD, Maria L. Collazo-Clavell, MD, Aneel A. Ashrani, MD, Michael G. Sarr, MD, Tanya M. Petterson, Kent R. Bailey, PhD // NIH Public Access. *Obes Surg.* Author manuscript; available in PMC. — 2014, February 14. — P. 1-5.*
9. *Flum D.R., Belle S.H. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery / Flum D.R., Belle S.H., King W.C., Wahed A.S., Berk P., Chapman W. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2009 Jul 30. — 361(5). — P. 445-54. [PubMed: 19641201]*
10. *Lancaster R.T., Hutter M.M. Bands and bypasses: 30-day morbidity and mortality of bariatric surgical procedures as assessed by prospective, multi-center, risk-adjusted ACS-NSQIP data / Lancaster R.T., Hutter M.M. // *Surg. Endosc.* — 2008 Dec. — 22(12). — P. 2554-63. — Epub 2008 Sep 20 [PubMed: 18806945].*
11. *Winegar D.A. Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database / Winegar D.A., Sherif B., Pate V., DeMaria E.J. // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2011 Mar-Apr. — 7(2). — P. 181-8. — Epub 2010 Dec 29 [PubMed: 21421182].*
12. *Melinek J. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity / Livingston E., Cortina G., Fishbein M.C. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002 Sep. — 126(9). — P. 1091-5.*
13. *Spyropoulos A.C. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients // *Chest.* — 2005. — 128. — P. 958-969.*
14. *Eleni Zachari, Eleni Sioka. Venous Thromboembolism in Bariatric Surgery / Eleni Zachari, Eleni Sioka, George Tzovaras and Dimitris Zacharoulis // Dr. Ufuk Çobanoğlu (Ed.). — 2012. — ISBN: 978-953-51-0233-5.*
15. *Тарабрін О.О., Тютрін І.І. Низькочастотна п'єзотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостатичних розладів) / О.О. Тарабрін, І.І. Тютрін, В.В. Удут, П.О. Тарабрін. — Одеса, 2018.*
16. *Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? // *European Journal of Anaesthesiology.* — 2013. — 30. — 92.*