

ДО ПИТАННЯ СТАНУ СИСТЕМИ КОАГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА COVID-19, ОПЕРОВАНИХ ІЗ НЕВІДКЛАДНОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Н.Р. Федчишин, В.С. Заремба

ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького

УДК: 616.988:578.834-036.21:616-005.6]-089

Резюме. У статті досліджено стан антикоагулянтної і фібринолітичної активності крові в пацієнтів, оперованих із невідкладною абдомінальною хірургічною патологією в період пандемії COVID-19, та оцінено ризик венозних тромбоемболічних ускладнень.

Мета роботи — вивчення антикоагулянтної і фібринолітичної активності крові в пацієнтів із COVID-19, оперованих із невідкладною абдомінальною хірургічною патологією різних вікових груп.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове ретроспективне дослідження 238 медичних карт стаціонарних хворих та їх аналіз шляхом тотальної вибірки за період із квітня 2020 по квітень 2022 рр. В ургентному порядку виконано 245 втручань: із приводу гострого апендициту — 20,4%, порушеної прохідності кишок — 19,6%, гострого холециститу — 17,8%, перфорації порожнистого органа — 12,6%, защемленої грижі — 10,2%, гострого панкреатиту — 3,2%, іншої гострої хірургічної патології — 5,7% та травми живота — 10,5%. Стан системи коагуляції крові оцінювали за активністю антитромбіну III, протейну С, досліджували співвідношення плазміну до плазміногена, лізис еуглобулінів, Хагеман-залежний фібриноліз, спонтанний лізис крові та визначали рівень фібриногену.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що лізис еуглобулінів плазми крові в довгожителів призводив до пригнічення ферментативного фібринолізу за рахунок зростання кількості інгібіторів плазміну. Зміни фізіологічного лізису в осіб старечого віку та довгожителів вказували на його активацію, яка достовірно відрізнялася від показників невідкладно оперованих пацієнтів із COVID-19 групи контролю. Стан антикоагулянтної системи був сигніфікантно знижений у довгожителів, на що вказувала низька активність антитромбіну III. Встановлено, що зниження активності протейну С з одночасним зниженням антитромбіну III достовірно посилює тромбофілічний потенціал у невідкладно оперованих пацієнтів та з COVID-19.

Ключові слова: вік, невідкладна операція, COVID-19, венозні тромбози, антикоагулянтна система.

Профілактика й лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих із гострою хірургічною абдомінальною патологією в умовах глобальної пандемії COVID-19 є актуальною проблемою [1, 2]. За даними літератури, найбільший відсоток венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТУ) у пацієнтів хірургічного стаціонару діагностується серед осіб похилого та старечого віку, а також у довгожителів [1]. Під час глобальної пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, кількість випадків венозного тромбоемболізму (ВТ) у хворих із гострою хірургічною абдомінальною патологією зросла в рази [2, 3]. Питання активації гіперкоагуляції з віком вивчається багатьма вітчизняними [1-3] та зарубіжними [1, 3, 4] авторами, проте дослідження кореляції між віком пацієнта і післяопераційними тромбозами в умовах глобальної пандемії COVID-19 залишається на субоптимальному рівні.

При дослідженні тромбофілічних станів у пацієнтів із SARS-CoV-2, оперованих із невідкладною хірургічною абдомінальною патологією, встановлено значне посилення активації прокоагулянтної системи, а також порушення компонентів, що протидіють її активації [5]. Особливу увагу приділено фібринолітичній системі, яка невід'ємно бере участь у регуляції агрегатного стану крові [3, 5, 7]. Встановлено, що ступінь фібринолітичної активності впливає на тромбофілічний стан, який змінює свій потенціал при старінні [2, 4, 7]. Проте в літературі недостатньо приділено уваги вивченню стану антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові у віковому аспекті у хворих після ургентного операційного втручання на органах черевної порожнини та з COVID-19.

Метою нашого дослідження було вивчення антикоагулянтної і фібринолітичної активності крові в пацієнтів із COVID-19, оперованих із невідкладною абдомінальною хірургічною патологією різних вікових груп.

Матеріал і методи

Проведено одноцентрове ретроспективне дослідження 238 медичних карт стаціонарних хворих, госпіталізованих до центру хірургії БП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова». Аналіз проведено шляхом тотальної вибірки пацієнтів, оперованих із невідкладною хірургічною абдомінальною патологією за період із квітня 2020 по квітень 2022 рр. Завдяки введенню в експлуатацію системи електронних медичних записів (СЕМЗ) на основі єдиної бази пацієнтів було реалізовано пошук за ключовими параметрами: операція з приводу гострої хірургічної патології, наявність підтвердженого за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції позитивного тесту на SARS-CoV-2 чи характерних змін на комп'ютерній томографії грудної клітки на момент стаціонарного лікування в розрізі обмежених дослідженням вікових груп.

В ургентному порядку виконано 245 втручань: із приводу гострого апендициту — 20,4%, порушеної прохідності кишок — 19,6%, гострого холециститу — 17,8%, перфорації порожнистого органа — 12,6%, защемленої грижі — 10,2%, гострого панкреатиту — 3,2%, іншої гострої хірургічної патології — 5,7% та травми живота — 10,5%. Враховуючи можливості СЕМЗ, усіх пацієнтів було стратифіковано за відповідною системою вікової класифікації, рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Так, середньому віку відповідали пацієнти 44-60 років, похилому — 60-75 років, старечому — 75-90 років та довгожителі — особи, старші від 90 років (табл.).

Таблиця. Розподіл за віком пацієнтів, оперованих із невідкладною хірургічною патологією та COVID-19

	Середній вік (n=76)		Похилий вік (n=94)		Старечий вік (n=56)		Довгожителі (n=12)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Чоловіки	40	16,8	52	21,8	29	12,2	7	2,9
Жінки	36	15,1	42	17,6	27	11,3	5	2,1
Всього	76	31,9	94	39,5	56	23,5	12	5,0

Група людей середнього віку (n=76) була контрольною для груп осіб похилого і старечого віку, а також довгожителів.

Стан антикоагулянтної системи оцінювали за активністю антитромбіну III (АТ III) наборами реактивів науково-виробничої фірми SIMKO Ltd (Львів); протеїн С (РС) — автоматичним аналізатором гемостазу з функцією попередньої оцінки якості зразка CS-1600 (Японія). Фібринолітичну активність оцінювали за активністю плазміну (ПЛ) до плазміногена (ПГ) — за методом В.А. Монастирського та співавт. Ферментативний фібриноліз

досліджували за лізисом еуглобулінів набором реагентів фірми «ГРАНУМ» (Харків). Хагеман-залежний фібриноліз визначали реактивами науково-виробничої фірми SIMKO Ltd (Львів) у модифікації Веремеєнко К.М., активатори плазміногена — у модифікації Кінах М.В., інгібітори плазміногена — у модифікації Михайлович В.В., спонтанний лізис крові — за методом Іванова Е.П. [4, 6, 7]. Визначали також рівень фібриногену методом Рутберга, а для виключення впливу рівня фібриногену на фібриноліз рівень останнього був у межах від 3,6 до 5,0 г/л [7].

Результати та їх обговорення

На підставі проведеного аналізу наукового дослідження встановлено залежність віку на розвиток ВТУ в невідкладно оперованих пацієнтів із приводу гострої абдомінальної хірургічної патології на тлі COVID-19, а також визначено відхилення показників системи коагуляції крові.

Встановлено, що лізис еуглобулінів плазми крові в осіб похилого віку вказував на пригнічення ферментативного фібринолізу за рахунок зростання кількості інгібіторів плазміну — $379,2 \pm 12,2$ хв (у контрольній групі — $318,2 \pm 12,7$ хв), а в групі старечого віку — $385,5 \pm 16,3$ хв ($p < 0,05$). За даними дослідження, сигніфікантної різниці між похилим і старечим віком не виявлено. Проте виявлено достовірну різницю між групою похилого та старечого віку і довгожителі, у яких референтний показник лізису еуглобулінів становив $412,9 \pm 19,5$ хв.

Доведено, що загальна фібринолітична активність крові в осіб похилого віку за фізіологічним лізисом суттєво не відрізнялася від показників пацієнтів середнього віку ($17,6 \pm 2,4\%$ — у похилому віці проти $16,9 \pm 1,5\%$ — в осіб середнього віку). Зміни фізіологічного лізису в осіб старечого віку та довгожителів становили відповідно $23,1 \pm 1,3$ і $24,2 \pm 1,5\%$, що свідчило про його активацію, яка достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася від показників невідкладно оперованих пацієнтів із COVID-19 групи контролю.

Виходячи з результатів наукового дослідження встановлено, що в похилому віці співвідношення плазміногена до плазміну було підвищеним і становило $141,2 \pm 6,7 / 105,3 \pm 5,4$, натомість у старечому віці та довгожителів пропорція змінюється на протилежну — $95,6 \pm 4,3 / 143,9 \pm 8,7$ ($p < 0,05$) і $89,6 \pm 3,6 / 135 \pm 5,4$ ($p < 0,05$) відповідно.

Час Хагеман-залежного фібринолізу був пролонгованим в осіб старечого віку — $18,2 \pm 1,6$ хв ($p < 0,05$) та довгожителів — $19,6 \pm 1,5$ хв ($p < 0,01$), що вказує на пригнічення лізису, активованого XII фактором. Діагностовано зростання активації неферментативного фібринолізу в осіб похилого — $13,5 \pm 0,8\%$ ($p > 0,05$) та старечого віку — $18,3 \pm 1,1\%$ ($p > 0,05$) порівняно із довгожителами — $27,4 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$). Пригнічення фібринолізу в людей похилого і старечого віку свідчить про виснаження ферментної фібринолітичної системи і часто є наслідком наявності в крові гострофазних білків, насамперед С-реактивного білка, який є маркером запалення у хворих із невідкладною хірургічною абдомінальною патологією та COVID-19.

Відомо, що в осіб старшого віку фібриноліз частково активується неферментативно та відбувається як відповідь на стрес, що в даному дослідженні частково ототожнено з невідкладним операційним втручанням і COVID-19. Доведено, що АТ III є основним антикоагулянтом і виконує 90% усієї антикоагулянтної властивості крові, тому зниження його потенціює тромбоутворення. Стан антикоагулянтної системи був сигніфікантно знижений у довгожителів, про що свідчила низька

активність АТ III — $75,9 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$). Натомість у пацієнтів похилого та старечого віку показники активності АТ III становили $89,3 \pm 2,6\%$ та $92,3 \pm 3,3\%$ відповідно.

Окремо досліджено активність протеїну С, який безпосередньо впливає на антикоагулянтні властивості крові. Встановлено, що його зниження одночасно із зниженням АТ III достовірно посилює тромбофілічний потенціал. Активність протеїну С була достовірно зниженою лише в групі довгожителів і становила $0,62 \pm 0,12$ од. ($p < 0,05$) проти $0,93 \pm 0,14$ од. у пацієнтів похилого та $0,87 \pm 0,13$ од. у пацієнтів старечого віку.

Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. Під час глобальної пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, кількість випадків венозного тромбоемболізму у хворих із гострою хірургічною абдомінальною патологією зросла в рази.
2. В осіб старечого віку та довгожителів виявлено сигніфікантне пригнічення фібринолітичної активності крові за рахунок підвищення інгібіторів плазміногена, Хагеман-залежного фібринолізу та сумарного фібринолізу.
3. У групі довгожителів верифіковано достовірне зниження активності антитромбіну III, що призводить до розвитку тромбофілії високого ступеня.
4. Тромбофілічний стан в осіб старечого віку та довгожителів підвищується з одночасним зниженням активності протеїну С і АТ III.

Список використаної літератури

1. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48(03):780-786. DOI: 10.1183/13993003.00024-2016
2. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Кінах МВ, Чаплик ВВ, Федчишин НР. Спосіб оцінки важкості перебігу і прогнозу синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. *Клінічна хірургія*. 2009;1:28-31.
5. Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810
6. Михайлович ВВ, Кінах МВ. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання у хворих з виразковою кровотечею. *Acta Med. Leopold*. 1999;2:22-27.
7. Савчук ОМ, Краснобрижа ОМ, Чернишенко ТМ. Спосіб прогнозування розвитку внутрішньосудинного зсідання крові. *Лаб. діагностика*. 2002;2:52-54.

TO THE ISSUE REGARDING THE STATE OF THE COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19 OPERATED WITH EMERGENCY ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY OF DIFFERENT AGE GROUPS

N.R. Fedchyshyn, V.S. Zaremba

Abstract. The article investigates the state of anticoagulant and fibrinolytic activity of blood in patients undergoing urgent abdominal surgery during the COVID-19 pandemic and assesses the risk of venous thromboembolic complications.

Objective — to examine the anticoagulant and fibrinolytic activity of blood in patients with COVID-19 undergoing urgent abdominal surgery of different age groups.

Materials and Methods. A single-center retrospective study of 238 medical records of inpatients was conducted and analyzed by total sampling for the period from April 2020 to April 2022. There were 245 urgent interventions performed: acute appendicitis — 20.4%, bowel obstruction — 19.6%, acute cholecystitis — 17.8%, hollow-organ perforation — 12.6%, strangulated hernia — 10.2%, acute pancreatitis — 3.2%, other acute surgical pathology — 5.7%, and abdominal trauma — 10.5%. The state of the blood

coagulation system was assessed by the activity of antithrombin III, protein C. We studied the ratio of plasmin to plasminogen, euglobulin lysis, Hageman-dependent fibrinolysis, spontaneous blood lysis. And fibrinogen level were determined.

Results and Discussion. It was found that the lysis of blood plasma euglobulins in long-livers led to inhibition of enzymatic fibrinolysis due to an increase in the number of plasmin inhibitors. Changes in physiologic lysis in the elderly and long-lived patients indicated its activation, which was significantly different from the indicators of urgently operated patients with COVID-19 in the control group. The state of the anticoagulant system was significantly reduced in long-livers, as indicated by the low antithrombin III activity. It was found that a decrease in protein C activity with a simultaneous decrease in antithrombin III significantly increases the thrombophilic potential in urgently operated patients and COVID-19 patients.

Keywords: age, urgent operation, COVID-19, venous thrombosis, anticoagulant system.

Для цитування: Федчишин НР, Заремба ВС. До питання стану системи коагуляції у хворих на COVID-19, оперованих із невідкладною абдомінальною хірургічною патологією різних вікових груп. Практикуючий лікар, 2024. № 1, с. 70-73. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-1.70.

Адреса для листування: Федчишин Назар Романович, fednaz@ukr.net; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії, ендоскопії та пластичної хірургії ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Заремба Віталій Степанович, zaremba-v-s@ukr.net; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії, ендоскопії та пластичної хірургії ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна.

Відомості про авторів: Федчишин Назар Романович, доцент, кафедра хірургії, ендоскопії та пластичної хірургії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0003-0232-2778. Заремба Віталій Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії, ендоскопії та пластичної хірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0009-0007-4402-4636.

Особистий внесок: Федчишин Н.Р. — генератор ідеї, написання статті. Заремба В.С. — аналіз даних літератури, підготовка статті до друку.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 08.01.2024 р., прийнята на друкування 11.01.2024 р., надрукована 29.03.2024 р.

For citation: Fedchyshyn NR, Zaremba VS. To the issue regarding the state of the coagulation system in patients with COVID-19 operated with emergency abdominal surgical pathology of different age groups. The Practitioner, 2024. No 1, p. 70-73. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-1.70.

Correspondence address: Fedchyshyn Nazar Romanovych, fednaz@ukr.net; Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Department of Endoscopy, Surgery and Plastic Surgery, FPDO, Lviv, Pekarska, 69, 79010, Ukraine. Zaremba Vitaliy Stepanovych, zaremba-v-s@ukr.net; Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Department of Endoscopy, Surgery and Plastic Surgery, FPDO, Lviv, Pekarska, 69, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Fedchyshyn Nazar Romanovych, Associate Professor, Department of Endoscopy Surgery and Plastic Surgery, FPDO, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi. ORCID: 0000-0003-0232-2778. Zaremba Vitaliy Stepanovych, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endoscopy, Surgery and Plastic Surgery of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0009-0007-4402-4636.

Personal contribution: Fedchyshyn NR — idea generator, article writing. Zaremba VS — analysis of literature data, preparation of an article for publication.

Funding: The article was prepared within the budget funding of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Declaration of Ethics: The authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 08.01.2024, accepted 11.01.2024, published 29.03.2024.