

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького



ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

2023, Том XXIX, № 1-2

ЗМІСТ № 2

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Дашко М.О., Сизон О.О., Вольбин С.В. 87
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ АКНЕ ЗІ СТАНОМ МІКРОБІОТИ ШКІРИ І ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Кавка М.Р. 101
ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ НЕУСКЛАДНЕНИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Козій-Бределева С.П., Ковальська І.М. 111
РІВНІ НІКОТИНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У СПОЖИВАЧІВ НОВІТНІХ ТЮТЮНОВИХ ВИРОБІВ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Воронцов П.М., Леонтєва Ф.С., Туляков В.О., Гусаков І.В. 123
ЦИТОКИНИ ТА БІЛКИ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЗАПОВНЕННЯ ДЕФЕКТУ В МЕТАФІЗИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ АЛОГЕННИМИ КІСТКОВИМИ ІМПЛАНТАТАМИ, НАСИЧЕНИМИ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Гутор Т.Г., Зіменковський А.Б. 142
РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНИХ КЛІНІЧНИХ АУДИТІВ 2008 - 2023 РОКІВ В УРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Щербата Г.М., Ковальська О.Р. 157
ВПЛИВ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА ВОЄННОГО СТАНУ НА ЗАДОВОЛЕНІСТЬ МІЖКАНЦІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ РОБОТОЮ СЛУЖБИ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ (ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ 170

CONTENTS № 2

CLINICAL MEDICINE

Dashko M., Syzon O., Volbyn S. 87
RELATIONSHIP BETWEEN THE ACNE CLINICAL COURSE AND SEVERITY AND THE STATE OF MICROBIOTA OF THE SKIN AND LARGE INTESTINE

Kavka M. 101
RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Kozii-Bredelieva S., Kovalska I. 111
LEVELS OF NICOTINE ADDICTION IN CONSUMERS OF THE LATEST TOBACCO PRODUCTS

EXPERIMENTAL RESEARCH

Vorontsov P., Leontieva F., Tulyakov V., Husakov I. 123
CYTOKINES AND PROTEINS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN THE BLOOD OF RATS OF DIFFERENT AGES AFTER FILLING THE DEFECT IN THE FEMORAL METAPHYSIS WITH ALLOGENEIC BONE IMPLANTS SATURATED WITH MESENCHYMAL STEM CELLS

SOCIAL MEDICINE, HEALTHCARE ORGANIZATION

Gutor T., Zimenkovsky A. 142
RESULTS OF CLINICAL AUDITS APPLIED IN UROLOGY PRACTICE: SYSTEMATIC REVIEW FROM 2008 TO 2023

Shcherbata G., Kovalska O. 157
IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC AND MARTIAL LAW ON THE SATISFACTION OF THE LVIV REGION RESIDENTS WITH THE DIAGNOSTIC RADIOLOGY SERVICE (BASED ON THE RESULTS OF A SOCIOLOGICAL SURVEY)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 170

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2>.

УДК: 616.366: 616.151.5

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ НЕУСКЛАДНЕНИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Кавка М.Р. ORCID: 0000-0001-5137-4668

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО

Ключові слова: холестерол, ліпопротеїни, тригліцериди, клітини крові, тромбоцит

Для цитування: Кавка М.Р. Фактори ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 1-2. С. -.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2>.

Для кореспонденції: Кавка Марія Романівна, асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
e-mail: m.kavka.mk@gmail.com

Стаття надійшла: 26.06.2023 Прийнята до друку: 20.07.2023

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Mariya Kavka ORCID: 0000-0001-5137-4668

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Department of surgery and endoscopy FPGE

Keywords: acute calculous cholecystitis, venous thromboembolism, blood coagulation parameters, Caprini score, Rogers scale

For citation: Kavka M. Risk factors for the development of venous thromboembolism in patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(1-2):- DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2>.

For correspondence: avka Mariya Romanivna, Assistant, department of surgery, plastic surgery and endoscopy FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: m.kavka.mk@gmail.com

Received: June 26, 2023 Accepted: June 20, 2023

Реферат

Мета. Виявлення та аналіз факторів ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з діагнозом гострий неускладнений калькульозний холецистит.

Матеріал і методи. Проведено проспективний аналіз клінічної інформації 71 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений калькульозний холецистит. Сформовано дві клінічні групи: у підгрупу 1А (n=6) включені хворі із діагностованою венозною тромбоемболією, у підгрупу 1В (n=65) - пацієнти, у яких венозної тромбоемболії діагностовано не було.

Результати й обговорення. У ході дослідження вивчено коагуляційний потенціал пацієнтів. Протромбіновий індекс на третю добу післяопераційного періоду та на час виписки був достовірно вищим у пацієнтів підгрупи 1А (109.1% та 123.0%) порівняно із пацієнтами підгрупи 1В (98.0% та 96.4%). Схожою є ситуація і з загальним фібриногеном: серединний рівень цього показника протягом усього часу спостереження виявився достовірно вищим у пацієнтів підгрупи 1А (p<0,05). Серединний рівень Д-димеру на момент виписки зі стаціонару у підгрупі 1А був на 3,6 мкг/мл вищим у порівнянні із рівнем цього показника в першу добу після оперативного втручання, а у під-

Abstract

The aim is to identify and analyze risk factors for venous thromboembolism in patients diagnosed with uncomplicated acute calculous cholecystitis.

Materials and Methods. A prospective analysis of clinical data of 71 patients diagnosed with uncomplicated acute calculous cholecystitis was conducted. Two clinical groups were formed: subgroup 1A (n=6) included patients diagnosed with venous thromboembolism, and subgroup 1B (n=65) included patients without venous thromboembolism.

Results and Discussion. During the study, the coagulation potential of the patients was studied. The prothrombin index on the third day of the postoperative period and at the time of discharge was significantly higher in subgroup 1A patients (109.1% and 123.0%) compared to subgroup 1B patients (98.0% and 96.4%). The situation with total fibrinogen is similar: the mean level of this indicator during the entire observation period was significantly higher in patients of subgroup 1A (p<0.05). The mean D-dimer level at the time of hospital discharge in subgroup 1A was 3.6 ?g/ml higher compared to the level of this indicator on the first day after surgery, and in subgroup 1B it was only 0.5 ?g/ml higher. The risk

групі 1B - лише на 0,5 мкг/мл. Ризик виникнення венозної тромбоемболії згідно зі шкалою Caprini у підгрупі 1A становив 7.5 [5.5; 9.0] балів у порівнянні із 6.0 [4.0; 8.0] балів у підгрупі 1B. Оцінка ризику виникнення венозної тромбоемболії відповідно до шкали Rogers продемонструвала схожі результати: 8.0 [6.3; 9.8] балів для пацієнтів підгрупи 1A та 7.0 [6.0; 8.0] балів для підгрупи 1B. При оцінюванні рівня інтерлейкіну 1 бета (IL1b) встановлено підвищене його значення у підгрупі 1A - 14.0 [7.0; 33.7] пг/мл на противагу підгрупі 1B, де він становив 9.0 [3.5; 26.2] пг/мл. Подібні результати виявлено і при визначенні показників фактору некрозу пухлин TNF: середні значення рівня цього цитокіну виявились також підвищеними у підгрупі 1A (13.9 [7.9; 15.8] пг/мл), аніж у підгрупі 1B (8.8 [6.0; 13.1] пг/мл).

Висновки. За результатами проведеного дослідження визначено такі чинники виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом: підвищені рівні на момент отримання показників загального фібриногену, D-димеру, інтерлейкіну 1 бета (IL1b) та фактору некрозу пухлин (TNF). Середні значення суми балів оцінювання ризику виникнення ВТЕ згідно зі шкалами Caprini та Rogers були достовірно вищими ($p < 0.05$) у підгрупі пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом, у яких в подальшому розвинулась венозна тромбоемболія

Вступ

Гострий калькульозний холецистит (ГКХ) є однією з найчастіших причин ургентної госпіталізації у загальнохірургічні відділення, становлячи 10-15% хворих у США. Захворюваність на гострий холецистит в Україні, як і в цілому світі, за останні роки зросла і сягає у середньому 6,27 на 10 тис. населення. Летальність становить 5-10% в основному у пацієнтів віком понад 60 років із тяжкою супутньою патологією, що обумовлює розвиток ускладнених форм холецистититу.

Відомо, що шляхи запалення і коагуляції тісно пов'язані між собою. А найбільш яскравим проявом порушення гемостазу та реології під впливом запального процесу може бути розвиток гіперкоагуляції, зокрема при гострому холециститі [3, 5, 12].

Тромбоемболічні ускладнення після оперативних втручань з приводу гострого холецистититу належать до ряду важливих і невирішених проблем сучасної хірургії [6-8, 11]. Щорічна частота тромбозу глибоких вен

of venous thromboembolism according to the Caprini score in subgroup 1A was 7.5 [5.5; 9.0] points, compared to 6.0 [4.0; 8.0] points in subgroup 1B. Assessment of the risk of venous thromboembolism according to the Rogers scale showed similar results: 8.0 [6.3; 9.8] points for patients of subgroup 1A and 7.0 [6.0; 8.0] points for subgroup 1B. When assessing the interleukin 1 beta (IL1b) level, its increased value was detected in subgroup 1A - 14.0 [7.0; 33.7] pg/ml, as opposed to subgroup 1B, where it was 9.0 [3.5; 26.2] pg/ml. Similar results were found in the assessment of tumor necrosis factor TNF: the mean values of this cytokine level were also higher in subgroup 1A (13.9 [7.9; 15.8] pg/ml) than in subgroup 1B (8.8 [6.0; 13.1] pg/ml).

Conclusions. According to the results of the study, the following factors for the development of venous thromboembolism in patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis were determined: elevated levels of indicators of total fibrinogen, D-dimer, interleukin 1 beta (IL1b) and tumor necrosis factor (TNF) at the time of admission. The mean values of the total risk assessment points according to the Caprini score and Rogers scale were significantly higher ($p < 0.05$) in the subgroup of patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis who later developed venous thromboembolism.

(ТГВ) складає 90-220 випадків на 100 000 населення, а найважче ускладнення венозного тромбозу - тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) - є причиною післяопераційної летальності у 6-25% хворих хірургічних стаціонарів [4, 9, 10].

Раннє виявлення та пошук ефективних профілактичних заходів попередження тромбоемболічних ускладнень у хворих з гострим холециститом є складною і досі не розв'язаною проблемою.

Мета дослідження - виявлення та аналіз факторів ризику виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з діагнозом гострий неускладнений калькульозний холецистит.

Матеріал та методи

Проведено проспективний аналіз клінічної інформації 71 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений калькульозний холецистит, які перебували на стаціонарному лікуванні у Клінічній лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова (теперішня назва - Комунальне

некомерційне підприємство "Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова", ВП "Лікарня Святого Пантелеймона") в період з 2021 по 2022 роки.

Було сформовано дві клінічні групи залежно від виникнення симптомів венозної тромбоемболії (ВТЕ) (тромбофлебіту, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА)), зокрема у підгрупу 1А (n=6) включені хворі із діагностованою ВТЕ, у підгрупу 1В (n=65) - пацієнти, у яких ВТЕ діагностовано не було.

При статистичній обробці матеріалу проведено аналіз відносних величин, розрахунок 95% довірчого інтервалу здійснено згідно з методом Фішера. Серединні значення відображено у вигляді медіани та 1-го і 3-го квартилів. Порівняння поміж групами здійснено за допомогою методів ксі-квадрату та Манна-Уїтні. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та RCommander v.2.4-4.

Результати

Середній вік пацієнтів підгрупи 1А становив 57.0 ± 6.0 років, підгрупи 1В - 53.6 ± 1.9 років. За віковою ознакою підгрупи достовірно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$).

Для виявлення та аналізу факторів ризику виникнення ВТЕ було розглянуто ряд лабораторних показників, зокрема коагуляційний потенціал пацієнтів із визначенням рівнів наступних показників згортання крові: протромбінового індексу, загального фібриногену, Д-димеру та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Показники оцінювали на першу та третю добу післяопераційного періоду, а також на час виписки пацієнтів

зі стаціонару (Табл. 1).

В обох клінічних підгрупах серединні рівні протромбінового індексу знаходилися у межах норми на першу добу спостереження. Водночас серединні рівні цього показника у підгрупі 1А наростали в динаміці та виявилися достовірно вищими ($p < 0,05$) у порівнянні із такими ж у пацієнтів підгрупи 1В на третю добу післяопераційного періоду та на час виписки.

Серединний рівень загального фібриногену у пацієнтів підгрупи 1А виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) у порівнянні із таким же у підгрупі 1В протягом усього часу спостереження. Відзначимо також, що серединні значення цього показника у пацієнтів підгрупи 1А знаходилися у межах норми лише на першу добу спостереження, надалі вони підвищувалися до часу виписки зі стаціонару.

Звертають увагу підвищені серединні рівні Д-димеру у пацієнтів обох клінічних підгруп протягом періоду спостереження, а також прогресивне їх збільшення з найвищими показниками на час виписки зі стаціонару. Так, серединний рівень Д-димеру на момент виписки зі стаціонару у підгрупі 1В виявився на $0,5$ мкг/мл вищим у порівнянні із рівнем цього показника на першу добу після оперативного втручання, а у групі 1А - на $3,6$ мкг/мл. Виявлено достовірно вищі ($p < 0,05$) серединні рівні показника на третю добу та на час виписки у пацієнтів підгрупи 1А у порівнянні із такими ж у підгрупі 1В.

Серединні значення МНВ у пацієнтів обох клінічних підгруп знаходилися у межах норми і протягом періоду спостереження достовірно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$).

У сукупності описані особливості се-

Таблиця 1
Серединні значення рівнів показників системи згортання крові у пацієнтів клінічних підгруп (Ме [25%; 75%])

Показник	Підгрупа 1А			Підгрупа 1В		
	1 доба	3 доба	На час виписки	1 доба	3 доба	На час виписки
Протромбіновий індекс, %	90.7 [85.7; 93.5]	109.1 [96.5; 115.4]	123.0 [113.1; 131.5]	92.3 [84.0; 106.5]	98.0 [88.9; 106.3]*	96.4 [93.4; 102.5]*
Загальний фібриноген, г/л	4.0 [3.0; 6.8]	6.1 [4.1; 7.3]	6.7 [4.8; 7.8]	3.4 [2.7; 4.2]*	3.8 [3.4; 4.3]*	3.7 [2.9; 4.9]*
Д-димер, мкг/мл	0.8 [0.4; 1.5]	3.3 [1.5; 4.8]	4.4 [2.7; 5.6]	0.7 [0.2; 1.3]	1.0 [0.5; 1.8]*	1.2 [0.8; 2.1]*
МНВ	1.1 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.0]	0.89 [0.8; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]

* - $p < 0,05$ у порівнянні із підгрупою 1А

Таблиця 2

Оцінка ризику виникнення ВТЕ згідно зі шкалою Caprini (Me [25%; 75%] та (%), [95% ДІ])

Показник	Підгрупа 1А	Підгрупа 1В	р
Сума балів	7.5 [5.5; 9.0]	6.0 [4.0; 8.0]	<0,05
Оцінка ризику:			
- Низький, %	0.0 [0.0 - 15.2]	4.6 [0.9-11.0]	>0,05
- Помірний, %	16,7 [0.04 - 53.5]	24.6 [15.0-35.7]	>0,05
- Високий, %	66.7 [27.8 - 95.4]	69.2 [57.6-79.8]	>0,05
- Дуже високий, %	16,7 [0.04 - 53.5]	1.5 [0-5.93]	>0,05

рединних рівнів вказаних показників (зокрема загального фібриногену і, що найбільш демонстративно, Д-димеру) свідчать про підвищений коагуляційний потенціал у пацієнтів підгрупи 1А, що можна інтерпретувати як один із чинників виникнення ВТЕ у цієї когорти хворих.

Було визначено ризик виникнення ВТЕ згідно зі шкалами Caprini (Табл. 2) та Rogers (Табл. 3).

Серединне значення суми балів відповідно до шкали Caprini виявилось достовірно вищим ($p < 0,05$) у підгрупі 1А, складаючи 7.5 [5.5; 9.0] балів, у порівнянні із 6.0 [4.0; 8.0] балів у підгрупі 1В, що свідчить про достовірно вищий ризик виникнення ВТЕ в пацієнтів підгрупи 1А.

Частка балів, що відповідала високому ризику ВТЕ виявилась найвищою в обох підгрупах і склала у підгрупі 1А 66.7% [27.8 - 95.4], та 69.2% [57.6-79.8] у підгрупі 1В. Водночас дуже високий ризик виникнення ВТЕ у підгрупі 1А був у 16,7% [0.04 - 53.5] пацієнтів, а у підгрупі 1В - у 1.5% [0-5.93] хворих. У близько 1/5 пацієнтів обох клінічних підгруп виявлено помірний ризик виникнення ВТЕ за шкалою Caprini - у 16.7% [0.04 - 53.5] випадків (підгрупа 1А) та у 24.6% [15.0-35.7] випадків (підгрупа 1В). Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

При оцінці ризику виникнення ВТЕ згідно зі шкалою Rogers встановлено, що середнє значення суми балів виявилось достовірно вищим ($p < 0,05$) у пацієнтів підгрупи 1А у порівнянні із таким же у підгрупі 1В, що свідчить про наявність достовірно вищого ризику виникнення ВТЕ у цих пацієнтів.

Відзначимо, що у клінічній підгрупі 1А найбільш вагомою (50.0% [14.1 - 85.9]) виявилася частка хворих із помірним рівнем ризику ВТЕ, а у третини (33.3% [4.6 - 72.2]) ризик виникнення ВТЕ виявився низьким. Натомість у підгрупі 1В найбільш вагомою (58.5% [46.4-70.1]) виявилася частка пацієнтів із низьким рівнем ризику ВТЕ відповідно до шкали Rogers; водночас у близько третини (30.8% [20.2-42.4]) з них ризик виникнення ВТЕ виявився дуже низьким. Особливо високого ризику виникнення ВТЕ не було виявлено у жодного із пацієнтів обох клінічних підгруп. Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

Оцінено також рівні інтерлейкіну 1 бета (IL1b), інтерлейкіну 4 (IL-4) та фактору некрозу пухлин (TNF) (Рис. 1). При оцінюванні показника IL1b відзначено широкі коливання його рівнів в обох клінічних підгрупах: у підгрупі 1А простежено коливання у межах 2.0-44.0 пг/мл, у підгрупі 1В коливання виявились дещо ширшими - 0.3-289.8 пг/мл.

Таблиця 3

Оцінка ризику виникнення ВТЕ згідно зі шкалою Rogers (Me [25%; 75%] та (%), [95% ДІ])

Показник	Підгрупа 1А	Підгрупа 1В	р
Сума балів	8.0 [6.3; 9.8]	7.0 [6.0; 8.0]	<0,05
Оцінка ризику:			
- Дуже низький, %	16.7 [0.04 - 53.5]	30.8 [20.2-42.4]	>0,05
- Низький, %	33.3 [4.6 - 72.2]	58.5 [46.4-70.1]	>0,05
- Помірний, %	50.0 [14.1 - 85.9]	10.8 [4.5-19.4]	>0,05
- Дуже високий, %	0.0 [0.0 - 15.2]	0.0 [0.0-5.93]	>0,05

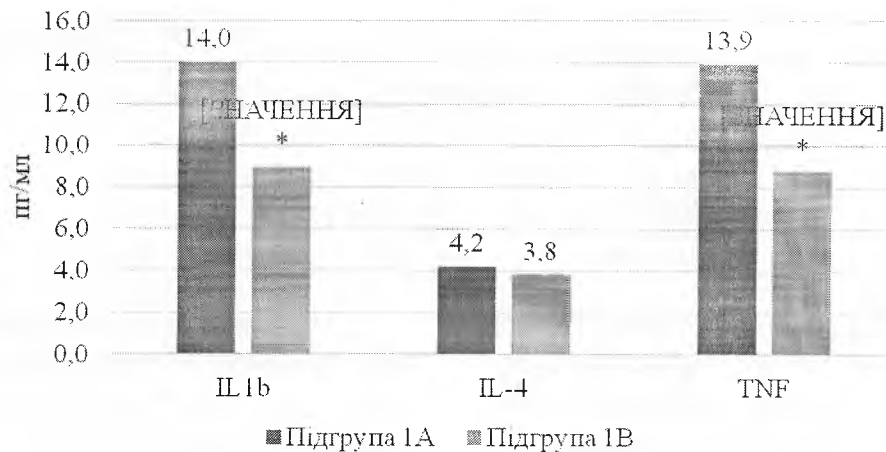


Рис. 1

Серединні значення рівнів цитокінів у пацієнтів клінічних підгруп (Me [25%; 75%])

* - $p < 0,05$ у порівнянні із підгрупою 1А

Серединні значення IL1b були підвищеними у підгрупі 1А та становили 14.0 [7.0; 33.7] пг/мл. Цей показник виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) у пацієнтів підгрупи 1А у порівнянні із підгрупою 1В, де він склав 9.0 [3.5; 26.2] пг/мл.

Подібні результати виявлено і при визначенні показників TNF: серединні значення рівня цього цитокіну виявилися також підвищеними (13.9 [7.9; 15.8] пг/мл) у підгрупі 1А і достовірно вищими ($p < 0,05$), аніж такі ж у підгрупі 1В (8.8 [6.0; 13.1] пг/мл).

Таким чином, серединні рівні IL1b та TNF виявилися достовірно ($p < 0,05$) вищими у пацієнтів із діагностованим ВТЕ.

Відзначено також доволі широкі коливання рівнів IL-4 у підгрупі 1В, де рівень цього цитокіна коливався у межах 1.6-6.9 пг/мл, у підгрупі 1А рівні показника знаходилися у межах 2.1-4.0 пг/мл. Серединні значення рівнів IL-4 виявилися у межах норми в обох клінічних підгрупах та достовірно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$), становлячи 4.2 [5.3; 3.6] пг/мл у підгрупі 1А та 3.8 [3.2; 4.5] пг/мл у підгрупі 1В.

Згідно з даними ультразвукового обстеження, варикозно розширені вени нижніх кінцівок були виявлені у 2/3 пацієнтів підгрупи 1А (66.7 % [27.8-95.4]) та майже удвічі менше - у 33.8% [22.9-45.7] пацієнтів підгрупи 1В. Натомість у підгрупі 1А не було встановлено жодного випадку тромбофлебиту

нижніх кінцівок, у той час, як у підгрупі 1В - у 2 пацієнтів (3.1% [0.3-8.6]). Достовірно вищеописані показники поміж клінічними підгрупами не відрізнялись ($p > 0,05$).

Серед інших чинників оцінено наявність чи відсутність приймання антикоагулянтної терапії, еластичного бандажування ніг та ранньої активності пацієнта.

Приймання антикоагулянтної терапії не було зареєстровано у жодного із хворих підгрупи 1А, натомість у підгрупі 1В частка таких пацієнтів виявилась достовірно ($p < 0,001$) вищою і становила 24.6% [15.5-36.8] (16 осіб). У структурі застосовуваних препаратів найбільшу частку зайняв ривароксабан (торгова назва - Ксарелто) - 44.4% [22.9-67.2], у близько третині випадків (27.8% [10.14-50.07]) було призначено комбінацію ацетилсаліцилової кислоти з гідроксидом магнію (торгова назва - Кардіомагніл), 2 пацієнтам - еноксапарин (торгова назва - Клексан) (11.1% [1.18-29.2]).

Натомість заходи неспецифічної профілактики виникнення ВТЕ (еластичне бандажування ніг та рання активність хворого) були застосовані в усіх пацієнтів обох клінічних підгруп. Тривалість застосованих заходів у підгрупі 1А коливалась від 60 до 120 хв, у підгрупі 1В - від 45 до 200 хв, серединне значення даного показника склало у підгрупі 1А 90.0 [75.0; 105.0] хв, у підгрупі 1В - 90.0 [60.0; 120.0] хв відповідно.

Обговорення

Для раннього виявлення та профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом (ГКХ) після оперативних втручань необхідне прогнозування сприяючих чинників. Ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень зумовлений як факторами, пов'язаними з оперативним втручанням (об'єм хірургічного втручання, ступінь травматизації тканин, вид та тривалість операції), так і факторами, пов'язаними з пацієнтом (наявність варикозної хвороби та венозної недостатності нижніх кінцівок, похилий та старечий вік хворих, гіподинамія, факт оперативного втручання, злаякісні новоутворення, хронічна серцева недостатність, вагітність та пологи, гепарин-індукована тромбоцитопенія, ожиріння, хвороба Крона, еритремія, нефротичний синдром та деякі спадкові фактори) [1, 2].

Враховуючи, що особливістю флеботромбозу є його асимптомний перебіг, який у 10-40% ускладнює хірургічну хворобу, проблема профілактики та лікування венозних

тромбоемболічних ускладнень залишається актуальною і до тепер невирішеною у сучасній клінічній медицині.

Висновки

1. За результатами проведеного проспективного дослідження визначено чинники виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом: підвищені рівні при отриманні показників загального фібриногену, Д-димеру, інтерлейкіну 1 бета (IL1b) та фактору некрозу пухлин (TNF). У пацієнтів з венозною тромбоемболією підвищення рівня протромбінового індексу спостерігається на третю після надходження добу та зростає до моменту виписки.
2. Серединні значення суми балів оцінки ризику виникнення ВТЕ згідно зі шкалами Caprini та Rogers були достовірно вищими ($p < 0,05$) у підгрупі пацієнтів з гострим неускладненим калькульозним холециститом, у яких в подальшому розвинулася венозна тромбоемболія.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Introduction

Acute calculous cholecystitis (ACC) is one of the most frequent causes of emergency hospitalization in general surgery departments, accounting for 10-15% of patients in the United States. The incidence of acute cholecystitis in Ukraine, as in the whole world, has increased in recent years and reached an average of 6.27 per 10,000 population. The mortality rate is 5-10%, mainly in patients over 60 years of age with severe concomitant pathology, which causes the development of complicated forms of cholecystitis.

The pathways of inflammation and coagulation are known to be closely related. And the most striking manifestation of impairment of hemostasis and rheology due to the inflammatory process can be the development of hypercoagulation, in particular, in acute cholecystitis [3, 5, 12].

Thromboembolic complications after surgical interventions for acute cholecystitis belong to several important and unsolved issues of modern surgery [6-8, 11]. The annual DVT rate (deep vein thrombosis) is 90-220 cases per 100,000 population, and the most serious complication of venous thrombosis is pulmonary embolism (PE), which is the cause of postoperative mortality in 6-25% of surgical inpatients [4, 9, 10].

Early diagnosis and search for effective prophylactic measures to prevent thromboembolic complications in patients with acute cholecystitis is a difficult and still unsolved issue.

The aim of the study is to identify and analyze risk factors for venous thromboembolism in patients diagnosed with uncomplicated acute calculous cholecystitis.

Table 2

VTE risk assessment according to the Caprini score (Me [25%; 75%] and (%), [95% CI])

Indicator	Subgroup 1A	Subgroup 1B	p
Total score	7.5 [5.5; 9.0]	6.0 [4.0; 8.0]	<0.05
Risk assessment:			
- Low, %	0.0 [0.0 - 15.2]	4.6 [0.9-11.0]	>0.05
- Moderate, %	16.7 [0.04 - 53.5]	24.6 [15.0-35.7]	>0.05
- High, %	66.7 [27.8 - 95.4]	69.2 [57.6-79.8]	>0.05
- Very high, %	16.7 [0.04 - 53.5]	1.5 [0-5.93]	>0.05

clinical subgroups were within the normal range and during the observation period did not significantly differ from each other ($p>0.05$).

Taken together, the described features of the mean levels of these indicators (in particular, total fibrinogen and, most demonstratively, D-dimer) indicate an increased coagulation capacity in patients of subgroup 1A, which can be interpreted as one of the factors in the VTE development in this cohort of patients.

The VTE risk was determined according to the Caprini score (Table 2) and Rogers scale (Table 3).

The mean value of the total points according to the Caprini score turned out to be significantly higher ($p<0.05$) in subgroup 1A, accounting for 7.5 [5.5; 9.0] points, compared to 6.0 [4.0; 8.0] points in subgroup 1B, which indicates a significantly higher VTE risk in the cohort of subgroup 1A patients.

The proportion of points corresponding to a high VTE risk was the highest in both subgroups and accounted for 66.7% [27.8 - 95.4] in subgroup 1A and 69.2% [57.6-79.8] in subgroup 1B. At the same time, 16.7% [0.04 - 53.5] of patients had a very high risk of VTE in subgroup 1A, and 1.5% [0-5.93] of patients in subgroup 1B. About 1/5 of patients in both clinical subgroups had a moderate risk of VTE according to the Caprini score - in 16.7% [0.04 - 53.5] of cases (subgroup 1A) and 24.6% [15.0-

35.7] of cases (subgroup 1B). The above-mentioned indicators did not significantly differ between clinical subgroups ($p>0.05$).

When assessing the risk of VTE according to the Rogers scale, it was established that the mean value of the total points was significantly higher ($p<0.05$) in subgroup 1A patients compared to those in subgroup 1B, which indicates the presence of a significantly higher VTE risk in this cohort of patients.

It should be noted that in clinical subgroup 1A, the proportion of patients with a moderate VTE risk was the most significant (50.0% [14.1 - 85.9]), and a third (33.3% [4.6 - 72.2]) of patients in this cohort had a low VTE risk. Instead, in subgroup 1B, the proportion of patients with a low VTE risk according to the Rogers scale turned out to be the most significant (58.5% [46.4-70.1]); at the same time, about a third (30.8% [20.2-42.4]) of patients in this cohort had a very low risk of VTE. A very high VTE risk was found in none of the patients in any clinical subgroup. The above-mentioned indicators did not significantly differ between clinical subgroups ($p>0.05$).

Interleukin 1 beta (IL1b), interleukin 4 (IL-4), and tumor necrosis factor (TNF) levels were also assessed (Figure 1).

When evaluating the IL1b level, wide fluctuations in its levels were noted in both clinical subgroups: the indicator level fluctuated

Table 3

VTE risk assessment according to the Rogers scale (Me [25%; 75%] and (%), [95% CI])

Indicator	Subgroup 1A	Subgroup 1B	p
Total score	8.0 [6.3; 9.8]	7.0 [6.0; 8.0]	<0.05
Risk assessment:			
- Very low, %	16.7 [0.04 - 53.5]	30.8 [20.2-42.4]	>0.05
- Low, %	33.3 [4.6 - 72.2]	58.5 [46.4-70.1]	>0.05
- Moderate, %	50.0 [14.1 - 85.9]	10.8 [4.5-19.4]	>0.05
- Very high, %	0.0 [0.0 - 15.2]	0.0 [0.0-5.93]	>0.05

Material and Methods

A prospective analysis of clinical data was conducted on 71 patients diagnosed with uncomplicated acute calculous cholecystitis who were undergoing inpatient treatment at the Lviv Emergency Medical Care Hospital (current name: Municipal Nonprofit Enterprise "First Lviv territorial medical union", separate subdivision "Hospital of Saint Panteleimon") in the period from 2021 to 2022.

Two clinical groups were formed depending on the occurrence of venous thromboembolism (VTE) phenomena (thrombophlebitis, pulmonary embolism (PE)); subgroup 1A (n=6) included patients with diagnosed VTE, subgroup 1B (n=65) included patients, who were not diagnosed with VTE.

During the statistical processing of the data, an analysis of relative values was carried out, the calculation of the 95% confidence interval was carried out according to the Fisher test. Mean values are displayed as median and 1st and 3rd quartiles. Comparisons between groups were made using chi-square and Mann-Whitney tests. The difference was considered significant at $p < 0.05$. Statistical calculations were performed using the RStudio v. 1.1.442 and RCommander v.2.4-4 software.

Results

The average age of subgroup 1A patients was 57.0 ± 6.0 years, and subgroup 1B - 53.6 ± 1.9 years. By age, the subgroups did not differ significantly from each other ($p > 0.05$).

To identify and analyze VTE risk factors, a number of laboratory indicators were evaluated, in particular, the coagulation capacity

of patients with the determination of the levels of the following blood coagulation indicators: prothrombin index, total fibrinogen, D-dimer, and international normalized ratio (INR). Indicators were evaluated on the first and third days of the postoperative period, as well as at the time of hospital discharge (Table 1).

In both clinical subgroups, the mean levels of the prothrombin index were within the normal range on the first day of observation. At the same time, the mean levels of this indicator in subgroup 1A increased dynamically and were significantly higher ($p < 0.05$) compared to those in subgroup 1B patients on the third day of the postoperative period and at the time of discharge. The mean total fibrinogen level in patients of subgroup 1A was significantly higher ($p < 0.05$) compared to that in subgroup 1B throughout the observation period. It should also be noted that the mean values of this indicator in patients of subgroup 1A were within the normal range only on the first day of observation, then they increased until the time of hospital discharge. Particular emphasis is placed upon the elevated mean D-dimer levels in both clinical subgroups during the observation period, as well as their progressive increase with the highest values at the time of hospital discharge. Thus, the mean D-dimer level at the time of hospital discharge in subgroup 1B was $0.5 \mu\text{g/ml}$ higher compared to the level of this indicator on the first day after surgery, and in group 1A it was $3.6 \mu\text{g/ml}$ higher. Significantly higher ($p < 0.05$) mean levels of the indicator on the third day and at the time of discharge were found in patients of subgroup 1A compared to those in subgroup 1B.

The mean INR values in patients of both

Table 1
Mean values of blood coagulation system indicators in patients of clinical subgroups (Me [25%; 75%])

Indicator	Subgroup 1A			Subgroup 1B		
	Day 1	Day 3	At the time of discharge	Day 1	Day 3	At the time of discharge
Prothrombin index, %	90.7 [85.7; 93.5]	109.1 [96.5; 115.4]	123.0 [113.1; 131.5]	92.3 [84.0; 106.5]	98.0 [88.9; 106.3]*	96.4 [93.4; 102.5]*
Total fibrinogen, g/l	4.0 [3.0; 6.8]	6.1 [4.1; 7.3]	6.7 [4.8; 7.8]	3.4 [2.7; 4.2]*	3.8 [3.4; 4.3]*	3.7 [2.9; 4.9]*
D-dimer, $\mu\text{g/ml}$	0.8 [0.4; 1.5]	3.3 [1.5; 4.8]	4.4 [2.7; 5.6]	0.7 [0.2; 1.3]	1.0 [0.5; 1.8]*	1.2 [0.8; 2.1]*
INR	1.1 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.0]	0.89 [0.8; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]	1.0 [1.0; 1.1]

* - $p < 0.05$ in comparison with subgroup 1A

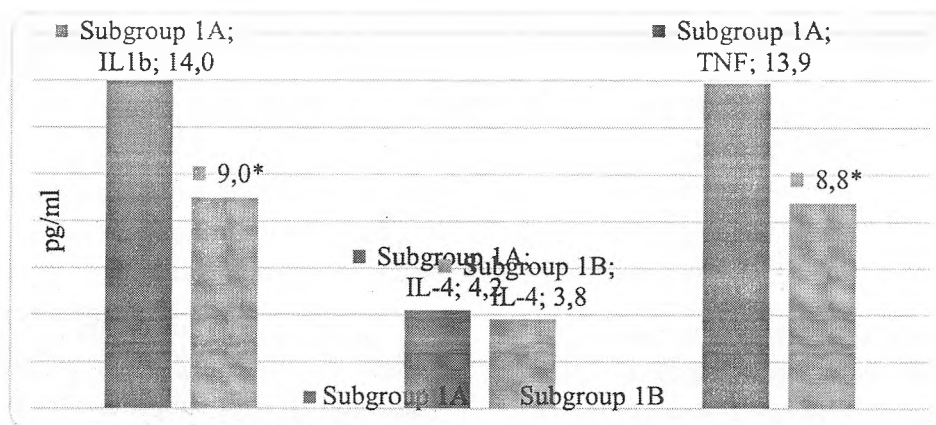


Fig. 1
Mean values of cytokine levels in patients of clinical subgroups
(Me [25%; 75%])

* - $p < 0.05$ in comparison with subgroup 1A

within the range of 2.0-44.0 pg/ml in subgroup 1A, its fluctuations were slightly wider in subgroup 1B - 0.3-289.8 pg/ml. The mean IL1b values were elevated in subgroup 1A and accounted for 14.0 [7.0; 33.7] pg/ml. This indicator was significantly higher ($p < 0.05$) in this cohort of patients compared to subgroup 1B, where it was 9.0 [3.5; 26.2] pg/ml.

Similar results were found when evaluating TNF indicators: the mean values of this cytokine level were also elevated (13.9 [7.9; 15.8] pg/ml) in subgroup 1A and significantly higher ($p < 0.05$) than those in subgroup 1B (8.8 [6.0; 13.1] pg/ml).

Thus, mean levels of IL1b and TNF were significantly ($p < 0.05$) higher in patients diagnosed with VTE.

Rather wide fluctuations were also detected in the IL-4 levels in subgroup 1B, where the level of this cytokine fluctuated within 1.6-6.9 pg/ml, in subgroup 1A its levels were within 2.1-4.0 pg/ml. The mean values of IL-4 levels were within the normal range in both clinical subgroups and did not differ significantly ($p > 0.05$), being 4.2 [5.3; 3.6] pg/ml in subgroup 1A and 3.8 [3.2; 4.5] pg/ml in subgroup 1B.

According to ultrasound examination data, varicose veins in the lower extremities were detected in 2/3 of patients of subgroup 1A (66.7% [27.8-95.4]) and almost twice as many - in 33.8% [22.9-45.7] of patients of subgroup 1B. On the other hand, no case of thrombophlebitis

of the lower extremities was found in subgroup 1A, while in subgroup 1B - in 2 patients (3.1% [0.3-8.6]). The above-mentioned indicators did not significantly differ between clinical subgroups ($p > 0.05$).

Among other factors, the presence or absence of anticoagulant therapy, elastic bandaging of the legs, and early activation of the patient were evaluated.

Anticoagulant therapy was not registered in any of the subgroup 1A patients. However, the proportion of such patients was significantly ($p < 0.001$) higher in subgroup 1B and accounted for 24.6% [15.5-36.8] (16 people). In the structure of the drugs used, the largest share was taken by rivaroxaban (trade name: Xarelto) - 44.4% [22.9-67.2], a combination of acetylsalicylic acid with magnesium hydroxide (trade name: Cardiomagnyl) was prescribed in about a third of cases (27.8% [10.14-50.07]), and 2 patients received enoxaparin (trade name: Clexane) (11.1% [1.18-29.2]).

Instead, non-specific VTE prevention measures (elastic bandaging of the legs and early activation of patients) were applied to all patients in both clinical subgroups. The duration of the applied measures in subgroup 1A ranged from 60 to 120 minutes, in subgroup 1B - from 45 to 200 minutes, the mean value of this indicator was 90.0 min in subgroup 1A [75.0; 105.0], and 90.0 min [60.0; 120.0] in subgroup 1B, respectively.

Discussion

For early detection and prevention of thromboembolic complications in patients with acute calculous cholecystitis (ACC) after surgical interventions, it is necessary to predict contributing factors. The risk of developing thromboembolic complications is caused by surgery-related factors (extent of surgical intervention, degree of tissue trauma, type and duration of surgery), and patient-related factors (presence of varicose veins and venous insufficiency of the lower extremities, patients' advanced and old age, hypodynamia, history of surgical intervention, malignancy, chronic heart failure, pregnancy and childbirth, heparin-induced thrombocytopenia, obesity, Crohn's disease, erythremia, nephrotic syndrome, and some hereditary factors) [1, 2].

Considering that asymptomatic course is the feature of phlebothrombosis, which complicates surgical disease in 10-40% of cases, the prevention and treatment of venous thromboembolic complications remain a topical and still unsolved issue of modern clinical medicine.

Conclusions

1. According to the results of a prospective study, the following factors for the development of venous thromboembolism in patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis were determined: elevated levels of total fibrinogen, D-dimer, interleukin 1 beta (IL 1b) and tumor necrosis factor (TNF) at admission. In patients with venous thromboembolism, an increase in the level of the prothrombin index was observed on the third day after admission and increased until discharge.
2. The mean values of the total VTE risk assessment points according to the Caprini score and Rogers scale were significantly higher ($p < 0.05$) in the subgroup of patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis who subsequently developed venous thromboembolism.

References

1. Afshari A., Ageno W., Ahmed A. et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis, *European Journal of Anaesthesiology*. 2018. Vol. 35(2). P. 77-83 doi:<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000729>
2. Duranteau J. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *European Journal of Anaesthesiology* | EJA. 2018. Vol. 35(2). P. 142-146. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>
3. Fujikawa T., Ando K. Safety of laparoscopic surgery in digestive diseases with special reference to antithrombotic therapy: A systematic review of the literature. *World J Clin Cases*. 2018. Vol. 6(14). P. 767-775.
4. Golemi I. et al. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month*. 2019. Vol. 65 (8). P. 249-298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.12.005>.
5. Gudzyk I. M., Tkachuk-Grygorchuk O. O., Tkachuk O. L. Hemostasiologic indices after laparoscopic cholecystectomy for an acute cholecystitis. *Klinichna Khirurgiia*. 2016. №. 1. С. 38-40.
6. Imran M., Nasir A., Hussain T., & Rehman H. Incidence of deep venous thrombosis in laparoscopic cholecystectomy without thromboprophylaxis. *Pafmj*. 2020. Vol. 68(5). P. 1230-1234. URL: <https://pafmj.org/index.php/PAFMJ/article/view/5359>.
7. Kavka M. Thromboembolic complications in patients with acute calculous cholecystitis. *Acta Medica Leopoliensia*. 2022. Vol.28(3-4). P. 114-125. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.114>
8. Masoudi S. et al. Investigation of the Incidence rate of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy with and without Prophylaxis. *Journal of Vessels and Circulation*. 2020. Vol. 1(2). P. 45-48. URL: https://jvessels.muq.ac.ir/browse.php?a_id=45&sid=1&slc_lang=en&html=1.
9. Zimenkovsky A., Gutor T., & Lesniak O. Quality assessment of medical care according to data of annual reports (as exemplified by Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital" "). *Acta Medica Leopoliensia*. 2021. Vol.27(1-2). P. 83-100. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.083>
10. Верхолаз І. Л., Ярошенко К. О., Малиновський С. Л. Венозний тромбоемболізм у хірургічній практиці. *Медичні перспективи*. 2018. № 23(4) ч.1. С. 46-50. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4>
11. Матвійчук Б. О., Бохонко Р. Л. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та посттромбофлебітичний синдром як віддалені ускладнення у невідкладній абдомінальній хірургії. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*. 2012. № 3. С. 52-54. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/6198>.
12. Матвійчук Б.О., Федчишин Н.Р., Філюсь В.В. та ін. Ризик венозного тромбоемболізму у пацієнтів загальної хірургії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2010. № 4. С. 55-58. URL: <http://kaos.bsmu.edu.ua/article/view/195169>.