

## Нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови у больных раком желудка после гастрэктомии

**Авторы:** Думанский Ю.В., Бубнов С.А., Заика А.Н., Герасименко А.Ю. - Донецкий областной противоопухолевый центр

**Рубрики:** Онкология

**Разделы:** Клинические исследования

### Резюме

В статье изучена частота послеоперационных осложнений, связанных с системой регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию по поводу рака. Изучены результаты лечения 1435 больных раком желудка за 20-летний период. Нарушения в системе РАСК имели место у 25 больных. Разработана четырехэтапная программа профилактики нарушений РАСК, которая позволила существенно снизить частоту этих осложнений у больных раком желудка, подвергнутых гастрэктомии.

The article deals with the incidence of postoperative complications related to the system of blood aggregation regulation (BAR) in patients after gastrectomy for gastric cancer. The study involved 1,435 patients with gastric cancer over a 20-year period.

Violations in BAR system occurred in 25 patients. We developed a four-phase program to prevent violations of BAR, which will significantly reduce the incidence of these complications in gastric cancer patients who underwent gastrectomy.

У статті вивчена частота післяопераційних ускладнень, пов'язаних із системою регуляції агрегатного стану крові (РАСК) у хворих на рак шлунка, які перенесли гастректомію з приводу раку. Вивчено результати лікування 1435 хворих за 20-річний період. Порушення в системі РАСК мали місце у 25 пацієнтів. Розроблено чотирьохетапну програму профілактики порушень РАСК, що дозволила значно знизити частоту цих ускладнень у хворих на рак шлунка, які перенесли гастректомію.

### Ключевые слова

рак желудка, гастрэктомия, нарушение РАСК, профилактика.

gastric cancer, gastrectomy, disorders of blood aggregation regulation, prevention.

рак шлунка, гастректомія, порушення РАСК, профілактика.

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в Украине до настоящего времени остается рак желудка. Несмотря на развитие лекарственных и лучевых методов лечения злокачественных новообразований вообще и рака желудка в частности, основным методом лечения злокачественных новообразований этой локализации остается хирургический. При этом наиболее частым видом хирургических вмешательств при раке желудка остается гастрэктомия, которая является одним из наиболее сложных оперативных вмешательств в абдоминальной онкологии [9]. Выполнение гастрэктомии сопровождается различными послеоперационными осложнениями, которые часто заканчиваются летальным исходом [8, 10]. В литературе наиболее подробно изучены так называемые хирургические осложнения гастрэктомии, разработаны методы их диагностики, лечения и профилактики. К их числу относятся несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза, поддиафрагмальные и подпеченочные абсцессы, перитонит, спаечная непроходимость. Среди многочисленных соматических осложнений (панкреатит, холецистит, почечная, печеночная и печеночно-почечная недостаточность, сердечно-сосудистая, сердечно-легочная и легочно-сердечная недостаточность, геморрагический инсульт, различные нарушения ритма сердца и др.) наиболее подробно описаны диагностика, лечение и профилактика послеоперационного панкреатита. Осложнениям со стороны системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) уделено недостаточно внимания [4, 5, 7, 8, 10, 13, 14]. Между тем эти осложнения наиболее часто приводят к летальным исходам [3, 6–8]. Система регуляции агрегатного состояния крови представлена тремя системами — системой гемостаза, системой физиологических антикоагулянтов и фибринолиза. Их синхронная и сбалансированная работа поддерживает кровь в текучем состоянии. Нарушения системы РАСК у больных раком желудка в целом и после хирургических операций разнообразны и описаны в многочисленных публикациях. Наиболее часто встречаются тромбозы мелких и крупных ветвей легочной артерии [5, 11], флеботромбозы [1, 2, 10], тромбозы вен [1, 10], тромбоз мезентериальных сосудов [10], ДВС-синдром [11], кровотечение [2, 11]. В основе целого ряда других осложнений (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острая почечная недостаточность и др.) также лежат нарушения в системе РАСК. Профилактику нарушений в системе РАСК большинство авторов видят в применении различных способов ускорения венозного кровотока, а именно в ранней активации пациентов в послеоперационном периоде [8, 12], эластической компрессии нижних конечностей посредством различных эластических чулок и гольфов [1, 3, 8, 12], прерывистой пневмокомпрессии с помощью специальных компрессора и манжет [8], «ножной педали» [8] и др. [3, 8, 12]. Важными мероприятиями профилактики нарушений в системе РАСК являются обеспечение адекватной гидратации [3, 8], использование нормоволемической гемодилуции [8], применение максимально щадящей техники операции [1, 3, 8, 12, 13], лечение дыхательной и циркуляторной недостаточности [3, 8, 12], применение специальных фармакологических препаратов различных групп — антикоагулянтов (прямого и непрямого действия) [3, 8], дезагрегантов (курантил, трентал) [1, 3, 8, 12], низкомолекулярных декстранов (реополиглокин, реосорбילакт) [1, 3, 8, 12, 13].

**Цель работы:** изучение частоты осложнений, связанных с системой РАСК, у больных после гастрэктомии и эффективности используемых методов их профилактики.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о 1435 больных раком желудка, подвергнутых гастрэктомии за 20-летний период времени. Из них мужчин было 954 (66,5 ± 1,3 %), женщин — 481 (33,5 ± 1,3 %). Средний возраст больных

составил 58,6 года. Наиболее часто опухоль была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки. У 1051 (73,2 ± 1,2 %) пациента отмечена III–IV стадия заболевания. В 86,6 ± 0,9 % наблюдений были выполнены радикальные операции, в 13,5 ± 0,9 % — паллиативные, при этом наиболее часто, в 76,2 ± 3,1 % случаев, паллиативный характер операции был обусловлен наличием отдаленных метастазов, преимущественно в печени. У 34,3 ± 1,3 % больных в связи с распространением опухоли на соседние органы и/или анатомические структуры были выполнены комбинированные операции. При этом наиболее часто выполнялись спленэктомия, резекция печени, поперечной ободочной кишки и ее брыжейки, резекция поджелудочной железы, передней брюшной стенки.

В клинике разработана четырехэтапная программа профилактики нарушений РАСК: I — до операции; II — во время операции; III — в послеоперационном периоде; IV — после выписки больного из стационара.

Профилактика РАСК на I этапе заключается в создании адекватного охранительного и двигательного режима для больного, эластическом бинтовании нижних конечностей с момента поступления в отделение, назначении седативных препаратов, инфузионной терапии, дезагрегантов и прямых низкомолекулярных гепаринов.

Во время оперативного вмешательства (II этап) профилактика нарушений системы РАСК включает в себя бережное отношение к тканям, тщательный и своевременный гемостаз, уменьшение площади коагулированных тканей посредством применения соответствующих инструментов, сокращение времени хирургических вмешательств, применение надежных отработанных методик формирования анастомоза, уменьшающих риск послеоперационных хирургических осложнений.

Профилактика нарушений в системе РАСК на III этапе сводилась к адекватному обезболиванию на протяжении всего послеоперационного периода, ранней активации двигательного режима, эластическому бинтованию нижних конечностей, адекватному объему инфузионной терапии, применению антикоагулянтов, дезагрегантов, инфузионных сред реологического действия, ограничению переливания консервированной крови.

Наиболее сложным для профилактики нарушений в системе РАСК является IV этап. В литературе он практически не описан. Обычно профилактика нарушений в системе РАСК заканчивается после выписки больного из отделения. В нашей клинике разработана программа профилактики нарушений РАСК после выписки больного из стационара, которая включает в себя информирование больного о данной проблеме, контроль над состоянием системы РАСК после выписки, своевременную передачу информации врачу по месту жительства о необходимости и характере проводимой антикоагулянтной терапии, постепенную замену прямых антикоагулянтов на непрямые с последующей их заменой на дезагреганты.

Изучены частота и структура послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность и структура причин летальных исходов. Полученные данные обработаны статистически с помощью программы Medstat [4].

#### **Результаты работы**

Из 1435 больных, которым была выполнена гастрэктомия, послеоперационные осложнения отмечены у 11,1 ± 0,8 %. При этом наблюдалось 249 различных послеоперационных осложнений. Летальность составила 4,5 ± 0,6 %.

Все послеоперационные осложнения были разделены на хирургические (несостоятельность швов анастомоза, анастомозит, поддиафрагмальный и подпеченочный абсцессы, перитонит, нагноение раны, спаечная непроходимость) и соматические (панкреатит, холецистит, почечная, печеночная и печеночно-почечная недостаточность, сердечно-сосудистая, сердечно-легочная и легочно-сердечная недостаточность, геморрагический инсульт, различные нарушения ритма сердца, нарушения системы РАСК). К нарушениям системы РАСК были отнесены тромбоз эмболия легочной артерии, тромбоз флебиты, флеботромбозы, ДВС-синдром, тромбоз мезентериальных сосудов.

Средний удельный вес осложнений в системе РАСК среди соматических осложнений за 20-летний период времени составил 18,3 ± 3,3 %. Применение разработанного этапного подхода в клинике в последние два года изученного периода позволило уменьшить число осложнений со стороны системы РАСК и избежать тромбоз эмболии легочной артерии.

#### **Выводы**

1. Наиболее часто в послеоперационном периоде отмечаются соматические осложнения, которые чаще приводят к летальному исходу. Удельный вес соматических осложнений составляет 55,0 ± 3,2 %, а соматических осложнений, приведших к летальному исходу, — 72,3 ± 5,6 %.

2. Среди соматических осложнений осложнения со стороны системы РАСК наиболее часто приводят к летальному исходу. Удельный вес осложнений со стороны системы РАСК среди соматических осложнений составляет 18,3 ± 3,3 %, а среди соматических осложнений, приведших к летальному исходу, — 53,2 ± 7,3 % (p < 0,034).

3. Разработанная 4-этапная программа профилактики осложнений со стороны системы РАСК является эффективной и приводит к существенному снижению частоты данных осложнений и летальности, связанной с этими осложнениями.

---

### **Disorders in the System of Blood Aggregation Regulation in Gastric Cancer Patients after Gastrectomy**

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in Ukraine. Notwithstanding the progress in medicinal and radical techniques of treatment, surgery remains the principal method of treatment in gastric cancer, and gastrectomy, being the most complicate surgical intervention in abdominal oncology, is used in the majority of cases [9]. Gastrectomy is followed by various post-operative complications, which frequently result in death [8, 10]. The surgical complications after gastrectomy have been best studied and described in the medical literature; methods of diagnostics, treatment and prevention have been developed. Among these are oesophageal-intestinal anastomosis leak, subphrenic and subhepatic abscesses, peritonitis, and adhesive obstruction. Among numerous somatic complications (pancreatitis, cholecystitis, renal, hepatic and renal-hepatic failure, cardiovascular, cardiopulmonary decompensation and pulmonary heart insufficiency, intracerebral hemorrhage, various heart rhythm disorders, etc.) detection, treatment and prevention of post-operative pancreatitis are best described. Disorders in the system of blood aggregation regulation (BAR) disorders have not received much attention [4, 5, 7, 8, 10, 13, 14]. Nevertheless, these disorders lead to death in most cases [3, 6–8]. Blood aggregate state regulation system is represented by three systems —

hemostasis system, physiological anticoagulation system and clot dissolution. Their synchronic and balanced functioning supports blood fluidity. BAR disorders in gastric cancer patients in general and after surgery vary in character, and they are described in numerous publications. The most common are small and large pulmonary artery thromboembolism [5, 11], phlebothromboses [1, 2, 10], thrombophlebitis [1, 10], mesenteric vessel thrombosis [10], DIC syndrome [11], haemorrhage [2, 11]. BAR disorders can also lead to a number of other complications (ischemic stroke, myocardial infarction, acute renal failure, etc.). BAR disorder prevention is considered by the majority of authors as the use of various ways of venous blood flow acceleration, i.e. early activation of post-operative patients [8, 12], low extremity elastic compression with elastic stockings and knee socks [1, 3, 8, 12], intermittent pneumatic compression with special air blower and pump cups [8], «foot-operated release» [8], and others [3, 8, 12]. The important preventive activities against BAR disorders are adequate hydration ensurance [3, 8], normovolemic haemodilution use [8], use of the most attenuated surgery techniques [1, 3, 8, 12, 13], respiratory and circulatory insufficiency treatment [3, 8, 12], use of special pharmaceutical drugs of different groups — anticoagulants of direct and indirect action [3, 8], disaggregants (curantyl, trental) [1, 3, 8, 12], small-molecule dextrans (rheopolyglucin, rheosorbilact) [1, 3, 8, 12, 13].

**Objective:** to study frequency of complications, associated with BAR disorders in patients after gastrectomy and efficiency of the preventive methods used.

### **Material and Methods**

Information on 1,435 gastric cancer patients, who had undergone gastrectomy during a 20-year period, was reviewed. There were 954 (66.5 ± 1.3 %) men and 481 (33.5 ± 1.3 %) women. The median age of patients was 58.6. The most common tumor was adenocarcinoma at different stages of differentiation. 1,051 (73.2 ± 1.2) patients had III–IV stage of the disease. In 86.6 ± 0.9 % cases radical surgery was performed, in 13.5 ± 0.9 % cases — palliative one, and in most 76.2 ± 3.1 % cases the palliative character of surgery was predetermined by existence of distant metastases, mainly in the liver. In 34.3 ± 1.3 % patients, due to tumor spreading to neighbouring organs and/or anatomical structures, combined operations were performed. In most cases splenectomy, partial hepatectomy, transverse colectomy with its mesentery resection, partial pancreatectomy and anterior abdominal wall resection were performed.

Four-stage BAR disorder prevention programme was worked out in the clinic: I stage — pre-operative period, II stage — in the course of operation, III stage — post-operative period; IV stage — after discharge from the in-patient department.

The first stage of BAR disorder prevention suggests adequate protective and motional regimen, low extremity elastic bandaging from the moment of admittance to the hospital, prescription of sedatives, disaggregants and direct small-molecule heparins, infusion therapy administration.

In the course of surgery (II stage) BAR disorder prevention implies careful attitude to tissues, meticulous and timely hemostasis, decrease of coagulated tissue areas using the corresponding instruments, decrease of surgery duration, use of reliable and proven techniques of anastomosis formation, which lessen the risk of post-operative surgical complications.

The third stage of BAR disorder prevention suggests adequate anesthetization during the whole post-operative period, early motional regimen activation, low extremity elastic bandaging, adequate volume of infusion therapy, use of anticoagulating agents, disaggregants, infusion media of rheological activity, preserved blood infusion limitation.

The fourth stage of BAR disorder prevention is the most complicated one. It has not been described in the medical literature until recently. Usually BAR disorder prevention concludes when patients are dismissed from the in-patient department. BAR disorder prevention programme after patient's dismissal from the hospital was worked out in our clinic. It implies providing patients with information about the problem, control of BAR state after dismissal, timely providing the local general practitioner with information about the necessity and character of anticoagulation therapy to be carried out, gradual substitution of direct anticoagulating agents by indirect ones and their subsequent replacement with disaggregants.

Post-operative complication rate and structure, post-operative death rate and structure of its causes were studied. The data obtained during the study was processed statistically using Medstat programme [4].

### **Results of the Study**

Out of 1,435 patients, who had undergone gastrectomy, post-operative complications were found in 11.1 ± 0.8 % patients. The number of various post-operative complications comprised 249, and death rate was 4.5 ± 0.6 %.

All the post-operative complications were divided into surgical (anastomosis dehiscence, anastomosisitis, subphrenic and subhepatic abscesses, peritonitis, wound abscesses, adhesive obstruction), and somatic (pancreatitis, cholecystitis; renal, hepatic and renal-hepatic failure; cardiovascular and cardiopulmonary decompensation; pulmonary heart insufficiency, intracerebral hemorrhage, various heart rhythm disorders, BAR disorders). Such complications as pulmonary artery thromboembolism, thrombophlebitis, phlebothrombosis, DIC syndrome, mesenteric vessel thrombosis were considered as BAR disorders.

The average proportion of BAR disorders in the somatic complications observed over a 20-year period was 18.3 ± 3.3 %. The introduction and use of the developed four-stage approach in the clinic for the last two years resulted in the reduction of BAR disorders and avoidance of pulmonary artery thromboembolism.

### **Conclusions**

1. Somatic complications are the most frequently observed complications, and in most cases they result in death. The proportion of somatic complications comprises 55.0 ± 3.2 %, while the proportion of the somatic complications leading to death is 72.3 ± 5.6 %.
2. BAR disorders are the somatic complications, which result in death in most cases. The proportion of BAR disorders in somatic complications comprises 18.3 ± 3.3 %, and their proportion in death-causing somatic complications is 53.2 ± 7.3 % ( $p < 0.034$ ).
3. The developed four-stage program of BAR disorder prevention is effective and leads to considerable reduction in complication and mortality rates, caused by the complications of this type.

## Список литературы

1. Зырянов Б.Н., Цисик Р.М., Удут В.В., Карпов А.Б. Тромбозы вен нижних конечностей у больных раком желудка // Вопросы онкологии. — 1990. — № 7. — 872–875.
2. Леонтьева Н.С., Мешалкин И.Н., Овчинский Н.Н. Осложнения после операций на желудке у больных пожилого возраста // Хирургия. — 1970. — № 6. — 46–50.
3. Лубенский Ю.М., Орлов А.Н. О профилактике и лечении легочных осложнений и нарушений гемодинамики после хирургических вмешательств на желудке // Вестник хирургии. — 1971. — № 6. — 6–10.
4. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 155–167.
5. Майстренко Н.А., Мовчан К.Н., Волков В.Г. Неотложная абдоминальная хирургия. — СПб.: Питер, 2002. — 299 с.
6. Москаленко О.В. Можливості ультразвукової спектроскопії сироватки крові в діагностиці ранніх післяопераційних запальних ускладнень у хворих на рак шлунка // Клінічна хірургія. — 1998. — № 3. — 38–39.
7. Саенко А.И. Осложнения после гастрэктомии // Вестник хирургии. — 1968. — № 5. — 112–115.
8. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Под ред. акад. Савельева В.С. — М., 2000. — 20 с.
9. Рак в Україні, 2009–2010 (захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби) // Бюлетень національного канцер-реєстру України. — К., 2011. — № 12. — С. 37–38.
10. Савельев В.С., Спиридонов И.В. Острые нарушения мезентериального кровообращения. — М.: Медицина, 1979. — 232 с.
11. Тютрин И.И., Карпов А.Б., Удут В.В., Цисик Р.М., Солохина Е.А. Расстройства системы гемостаза у больных распространенным раком желудка // Вопросы онкологии. — 1989. — № 4. — 460–465.
12. Удут В.В., Цисик Р.М., Тютрин И.И., Карпов А.Б. Профилактика тромбоэмболических осложнений после операции по поводу рака желудка // Вестник хирургии. — 1989. — № 4. — 129–132.
13. Tatsuo Yokomine, Hiroshi Hirakawa, Eisuke Ozawa et al. Pulmonary thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma // J. Clin. Pathol. — 2010. — Vol. 63, № 4. — P. 367–369.
14. Viste A., Haugstvedt T., Eide G.E. et al. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer // Ann. Surg. — 1988. — Vol. 207, № 1. — P. 7–13.