

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616-006-06:616.151.511-084

А. М. Карсанов¹, С. С. Маскин³, А. А. Кульчиев¹, Ф. Д. Карсанова², Т. Р. Караев¹,
Г. К. Мильдзихов^{1, 2}

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОХИРУРГИИ

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия (ректор — проф. Т. М. Гатагонова);
² Негосударственное учреждение здравоохранения «Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО «РЖД»»
(дир. — Т. К. Карсанова); ³ Волгоградский государственный медицинский университет
(ректор — академик РАМН проф. В. И. Петров)

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, стратегия профилактики, антикоагулянты

Введение. Общеизвестно, что для онкологических больных характерна высокая предрасположенность к развитию спонтанных и послеоперационных тромбозов [1, 4–7, 11, 12]. Летальность среди больных, не получавших анти-тромботическую терапию, — 30–40%, из них при массивных тромбоэмболиях лёгочных артерий (ТЭЛА) — более 70%, при своевременно начатой антикоагулянтной терапии — 10% [6, 8]. Вероятность рецидивов ТЭЛА у нелеченых больных — 50%, половина из них умирают [10]! В онкохирургии риск послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) превышает в 2 раза, а фатальной ТЭЛА — более чем в 3 раза риск аналогичных осложнений у оперированных по поводу доброкачественных заболеваний [6, 10–12]. У онкохирургического больного присутствуют все многократно умноженные факторы тромбогенности, составляющие классическую триаду Р.Вирхова, усугублённые такими дополнительными факторами, как преклонный возраст, длительный постельный режим,

катетеризация центральной вены, ожирение, наличие варикозных вен, недостаточности кровообращения и тромбофилии, а также — высокий риск инфекционных осложнений [9, 11–13]. За последние два десятка лет были разработаны чёткие критерии степени риска ВТЭО и предложены оптимальные схемы тромбопрофилактики, использование которых для систем здравоохранения многих стран, в том числе и России, носит обязательный характер [2, 3, 5, 11, 12], однако, даже при тщательном их соблюдении полностью предотвратить послеоперационные ВТЭО пока не удастся.

Цель исследований — определение объективных критериев адекватности выбранной стратегии периоперационной профилактики ВТЭО у онкохирургических больных для своевременной переоценки степени их риска при усугублении клинической ситуации.

Материал и методы. Исследование проведено по типу случай—контроль, было многоцентровым, нерандомизированным, ретро- и проспективным. Результаты профилактики ВТЭО у оперированных онкологических больных анализировали за три периода наблюдения.

Сведения об авторах:

Карсанов Алан Мухарбекович (e-mail: karsan@inbox.ru), Кульчиев Ахсарбек Азубеевич (e-mail: karsan@inbox.ru),
Караев Таймураз Русланович (e-mail: karsan@inbox.ru), Мильдзихов Георгий Казгиреевич (e-mail: karsan@inbox.ru),
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

Карсанова Фатима Дзамболатовна (e-mail: karsan@inbox.ru),
Негосударственное учреждение здравоохранения «Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО «РЖД»», 362002, г. Владикавказ, ул. Чкалова, 16;

Маскин Сергей Сергеевич (e-mail: maskins@bk.ru), Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Таблица 1

Характеристики больных во второй период исследования

Подгруппы	Категории				Итого (%)
	А		В		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
1-я (РМЖ)	787	91	82	9	869 (100)
2-я (РЖ, КРР)	—	—	184	100	184 (100)
Всего	787	75	262	25	1053 (100)

Таблица 2

Характеристики больных в третий период исследования

Подгруппы	Категории				Итого (%)
	А		В		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
1-я (РМЖ)	521	79	139	21	660 (100)
2-я (РЖ, КРР)	—	—	254	100	254 (100)
Всего	521	57	393	43	914 (100)

— профилактику послеоперационной кишечной непроходимости и синдрома интраабдоминальной гипертензии;

— пролонгирование инъекций НМГ до 30 сут на основе добровольного информированного согласия у пациентов категории В при сочетании нескольких факторов риска.

При статистическом анализе применяли t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна—Уитни в зависимости от характера распределения данных.

Результаты и обсуждение. Отличительной особенностью ближайших результатов хирургического лечения в первом периоде наблюдения было то, что частота летальности от ТЭЛА была чрезвычайно высокой (табл. 3) и значительно отличалась при различных локализациях рака: при абдоминальных дигестивных опухолях — 30%, при РМЖ — составила 37,5%, а при ОЖПС — достигала 60% в общей структуре летальности.

Также существенно, что 22,2% из всех ТЭЛА возникли в период до 3 сут, 44,4% — от 3 до 7 сут и 34,4% ТЭЛА манифестировались на 8–15-е сутки.

Во второй период исследования достигнуто снижение общей частота ВТЭО до 3,4%, в том числе в категории А — до 3,2%, в категории В — до 4,1% (табл. 4).

Однако 25% ВТЭО возникли в период до 3-х суток, а 66% — на 8–15-е сутки. Абсолютное превалирование «поздних» сроков в случае благоприятного течения тромбоза глубоких вен (ТГВ) приводило на практике не только к пролонгированию послеоперационного пребывания,

Первый период — ретроспективный, когда анализу были подвергнуты медицинские карты 3946 больных, получавших лечение в 1989–1998 гг. по поводу рака желудка (РЖ), колоректального рака (КРР), рака молочной железы (РМЖ), опухолей женской половой сферы (ОЖПС). Он характеризовался отсутствием стратификации факторов и групп риска ВТЭО и их целенаправленной профилактики. Дооперационная профилактика антикоагулянтами не проводилась. В послеоперационном периоде только 22% больных получали нефракционированный гепарин в дозе 2,5–5 тыс. ЕД 2–3 раза в сутки.

С целью стратификации групп риска и выработки алгоритма периоперационной профилактики ВТЭО при ретроспективном анализе учитывались: локализация рака, особенности и продолжительность операции, вид анестезии, характер и частота встречаемости факторов риска ВТЭО, связанных с соматическим состоянием больного. В результате анализа сочетание 2 значимых клинических факторов риска было выявлено в 84% случаев, а 3 и более факторов — в 57% случаев.

«Период рутинной профилактики ВТЭО» (1999–2006 гг.) начат после распространения на IX Всероссийском съезде хирургов рекомендаций Российского консенсуса по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2000 г.), в соответствии с которыми 1053 пациента были распределены на две категории прогноза: категорию А — с умеренным риском ВТЭО (787 больных) и категорию В — с высоким риском ВТЭО (266 больных). Для нивелирования фактора основного заболевания и характера операции пациентки РМЖ составили 1-ю подгруппу — 869 (82,5%) больных, а больные РЖ и КРР были определены во 2-ю подгруппу — 184 (17,5%) больных (табл. 1), со средним возрастом в группах (58,3±9,7) и (63,7±12,1) года соответственно.

Основными качественными характеристиками второго периода были: безусловное проведение антикоагулянтной профилактики низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксапарином в дозе 20 и 40 мг в категориях умеренного и высокого риска ВТЭО соответственно, с первой инъекцией за 12 ч до операции, кроме случаев экстренной операции на высоте кровотечения из опухоли желудка. Всем больным проводили комплекс физической профилактики с применением компрессионного трикотажа.

В третий период настоящего исследования (2007–2012 гг.) 914 пациентам (табл. 2) дополнительно предпринимались меры активной переоценки степени риска ВТЭО на ранних этапах послеоперационного лечения, в основе которых были результаты, полученные во втором периоде исследования.

Дополнительные периоперационные мероприятия включали:

- ультразвуковое компрессионное ангиосканирование вен нижних конечностей до- и на 3-и сутки после операции;
- эхокардиографию при сочетании нескольких факторов риска для выявления нефлебогенных источников тромбоэмболов;
- в случаях применения осмотических слабительных (89%) и при массе тела более 60 кг адекватную регидратацию путём инфузии 600–1000 мл кристаллоидов за 2 ч до операции;
- при ухудшении гемостазиологических показателей более чем на 20% от исходных к 3-м суткам и при отсутствии достоверных признаков венозного тромбоза (ВТ) — повышение дозы эноксапарина с 40 до 60 мг/сут;

Таблица 3

**Частота послеоперационной летальности
при различных локализациях рака
в первый период (1989–1998 гг.)**

Локализация рака	Всего операций, n=3946	Летальность		Летальность от ТЭЛА	
		Абс. число	%	Абс. число	%
РЖ, КРР	658	56	8,2	17	2,5
РМЖ	1516	8	0,5	3	0,2
ОЖПС	1772	52	2,9	31	1,7

повторной госпитализации (16,7%), но и невозможности своевременного начала или отказа от адъювантной химиотерапии (55%), что не позволяло соблюдать стандарт специального лечения.

При анализе соотношения частоты дистальных и проксимальных ВТ оказалось, что интегральный показатель, определённый нами как условный «индекс риска эмбологенности» (ИРЭ) и вычисляемый как частное от соотношения относительных показателей проксимальных и дистальных ВТ, у больных разных категорий прогноза имеет существенное отличие. Так, если для пациентов из категории А ИРЭ=0,1, то для группы больных с высоким риском ВТЭО ИРЭ был в 5 раз выше, что косвенно может свидетельствовать о пятикратно превосходящем риске эмболии лёгочных артерий у больных категории В.

С целью возможности раннего выявления доклинических «предвестников» ВТ проведено изучение гемостазиологических показателей в динамике: до операции и на 3-, 5-, 7-, 10-е сутки послеоперационного периода. Статистически достоверные отличия ($p<0,05$) в группах пациентов без ВТЭО и с развившимися ВТЭО были выявлены лишь в виде межгруппового повышения уровня фибриногена (на 17–23%) и РФМК-теста (на 21–31%), начиная с 5-х суток, а также снижения уровня тромбоцитов (на 24–29%) уже с 3-х суток. Понимая, что эти изменения в указанных показателях не могут рассматриваться в качестве безусловных критериев ВТ, а результаты скринингового теста на D-димер у нашей категории пациентов, имевших как физиологические, так и

патологически взаимоотношающие состояния, способствующие ложным результатам теста, следует признать, что только методичное применение клинко-лучевого мониторинга в раннем послеоперационном периоде позволяет надеяться на верификацию ТГВ на дистальном уровне, но никак не на субклиническом [3–5].

На основании анализа результатов комплексной рутинной профилактики ВТЭО у онкохирургических больных, осуществляемой во второй период исследования, были сделаны промежуточные выводы.

1. Рутинная комплексная профилактика ВТЭО по своей эффективности не имеет альтернативы.

2. В то же время, в структуре ВТЭО высокая доля ВТЭО в ранние сроки (1–3-и сутки), что может являться следствием недиагностированного исходного ТГВ вследствие латентно текущего ДВС-синдрома.

3. Клиническая неадекватность стандартной дозы эноксапарина (40 мг) реализовалась у части пациентов категории высокого риска в виде относительного роста частоты проксимальных ТГВ, выявляемых в поздние сроки (8–15-е сутки).

В результате тактики активной переоценки и эскалации мер профилактики в третьем периоде исследования по сравнению со вторым удалось добиться снижения частоты ВТЭО у пациентов с умеренной степенью риска с 3,2 до 1%, а у пациентов с высокой степенью риска — с 4,1 до 1,3% и минимизировать частоту фатальной ТЭЛА до уровня 0,1% (табл. 5).

Позитивная динамика снижения частоты всех проявлений ВТЭО выразилась в статистически достоверных отличиях между показателями третьего и первого периода (табл. 6).

Выводы. 1. Профилактика ВТЭО должна проводиться абсолютно всем онкохирургическим пациентам и основываться на объективной оценке степени риска.

2. Эффективность профилактики коррелирует со степенью риска и адекватностью своевременной переоценки её при усугублении клинической ситуации.

Таблица 4

Результаты профилактики ВТЭО во второй период исследования

Осложнения Категории прогноза, n/ВТЭО, абс. число (%)	ВТ голени		Проксимальный ВТ		Фатальная ТЭЛА	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
А, n=787/25 (3,2)	21	2,6	3	0,4	1	0,13
В, n=266/11 (4,1)	6	2,25	3	1,1	2	0,75
Всего, n=1053/36 (3,4)	27	2,6	6	0,6	3	0,3

Таблица 5

Результаты профилактики ВТЭО в третий период исследования

Осложнения Категории прогноза, п/ВТЭО, абс. число (%)	ВТ голени		Проксимальный ВТ		Фатальная ТЭЛА	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
А, n=521/5 (1)	4	0,8	1	0,2	—	—
В, n=393/5 (1,3)	3	0,8	1	0,25	1	0,25
Всего, n=914/10 (1,1)	7	0,8	2	0,2	1	0,1

Таблица 6

Частота ВТЭО в различные периоды наблюдения

Осложнения Период наблюдения, п	ВТ голени		Проксимальный ВТ		Фатальная ТЭЛА	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Первый, n=2174	78	3,6	32	1,5	20	0,9
Второй, n=1053	27	2,6	6	0,6	3	0,3
Третий, n=914	7	0,8*	2	0,2	1	0,1*

* p<0,05 по отношению к показателю первого периода.

3. Не рутинный, а дифференцированный подход к профилактике ТГВ и ТЭЛА позволяет добиться снижения числа этих осложнений у онкологических больных, что особенно актуально для обширных операций при РЖ и КРР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2008. 290 с.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. и др. Факторы, определяющие эффективность антикоагулянтной терапии у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями // Флебология. 2010. № 2. С. 13–20.
- Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Гусев Л.Л. и др. Комплексное лечение больных с острым венозным тромбозом // Флебология. 2012. № 2. С. 40–44.
- Пчелинцева Т.А., Лопырева О.И., Шишина Р.Н. Оценка плазменного гемостаза у больных с послеоперационным венозным тромбозом // Флебология. 2011. № 3. С. 29–31.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2010; № 1. С. 2–37.
- Bergmann J.F., Cohen A.T., Tapson V.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 103, № 4. P. 736–748.
- Chew H.K., Wun T., Harvey D.J. et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 1. P. 70–76.
- Gallieni M., Pittiruti M., Biffi R. Vascular access in oncology patients // CA Cancer. J. Clin. 2008. Vol. 58, № 6. P. 323–346.
- Hanna N., Bikov K.A., McNally D. et al. Impact of venous thromboembolism on mortality of elderly Medicare patients with stage III colon cancer // Oncologist. 2012. Vol. 17, № 9. P. 1191–1197.
- Kakkar A.K., Cohen A.T., Tapson V.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE survey): findings in surgical patients // Ann. Surg. 2010. Vol. 251, № 2. P. 330–338.
- Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology practice guideline update // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, № 17. P. 2189–2204.
- Mandala M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22, № 6. P. 85–92.

Поступила в редакцию 26.03.2014 г.

A.M.Karsanov¹, S.S.Maskin³, A.A.Kul'chiev¹,
F.D.Karsanova², T.R.Karaev¹, G.K.Mil'dzhikhov^{1,2}

OPTIMIZATION OF PROPHYLAXIS OF HYPERCOAGULATION COMPLICATIONS IN ONCOLOGICAL SURGERY

¹ North-Ossetian State Medical Academy; ² Union station hospital, Vladikavkaz, Russian railways; ³ Volgograd State Medical University

The authors investigate the results of prophylaxis of venous thromboembolic complications (VTE) during 24 years in oncological surgery. The multicentric study shows that common frequency of occurrence of such VTE was reduced due to period of routine prophylaxis of VTE to 3,4%. The strategy of active revision and escalation of preventive measures in the third period of study in comparison with the second period resulted in the decrease of VTE. Patients with moderate risk degree had the results from 3,2% to 1%, patients with high risk degree moved from 4,1% to 1,3%. The fatal thromboembolism of the lung artery was 0,1%.

Key words: venous thromboembolic complications, prevention strategy, anticoagulants