

Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.В. Жужгинова,
С.В. Ломидзе, П.И. Феоктистов, И.В. Нехаев, А.В. Климов, С.А. Калинин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – выделение факторов прогноза периоперационных осложнений и смертности у больных раком почки (РП), осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению.

Материалы и методы. В исследование включены данные 463 больных РП с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых тромбэктомии. Медиана возраста – 57 лет. Соотношение мужчин и женщин – 2,5:1. Периренальный опухолевый тромб диагностирован у 161 (34,8 %), подпеченочный – у 135 (29,2 %), ретропеченочный – у 82 (17,7 %), наддиафрагмальный – у 85 (18,3 %) пациентов. Регионарные метастазы имели место в 90 (19,4 %), отдаленные – в 145 (31,3 %) случаях. Всем больным выполнена тромбэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия; опухолево-пораженную почку удалили 452 (97,6 %) пациентам.

Результаты. Медиана длительности операции – 259 (30–580) мин, медиана кровопотери – 3500 (100–27 000) мл. Частота интраоперационных осложнений составила 24,6 % (114/463), летальность – 0,9 % (4/463). Независимыми факторами риска интраоперационных осложнений являлись краниальная граница опухолевого тромба (отношение шансов (ОШ) 1,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,6; $p < 0,0001$) и циркулярная резекция нижней полой вены (НПВ) (ОШ 5,8; 95 % ДИ 1,2–27,8; $p < 0,0001$). Частота послеоперационных (п/о) осложнений – 25,7 % (118/459), летальность – 6,0 % (28/459). Повторные операции потребовались в 31 (6,8 %) наблюдениях. В регрессионном анализе выделены факторы риска п/о осложнений (высокое расположение краниальной границы тромба (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1–6,4; $p = 0,037$) и лактат-ацидоз (ОШ 27,1; 95 % ДИ 1,2–613,1; $p = 0,038$)), п/о смерти (тромбоз печеночных вен (ОШ 15,6; 95 % ДИ 4,5–54,3; $p < 0,0001$), лактат-ацидоз (ОШ 23,1; 95 % ДИ 3,4–158,4; $p = 0,001$) и удаление тромба из сердца (ОШ 5,0; 95 % ДИ 2,1–12,2; $p < 0,0001$)) и периоперационной смерти (краниальная граница тромба (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,2–3,2; $p = 0,007$), тромбоз контралатеральной почечной вены (ОШ 4,4; 95 % ДИ 1,2–15,8; $p = 0,025$), лактат-ацидоз (ОШ 28,4; 95 % ДИ 4,9–165,1; $p < 0,0001$) и низкий клиренс креатинина (ОШ 4,6; 95 % ДИ 1,9–24,9; $p = 0,017$)).

Выводы. Тромбэктомия у больных РП Т3а–сNxMx – технически сложное вмешательство, ассоциированное с высокой частотой осложнений и летальностью, которое должно выполняться только в специализированных центрах. Выделенные факторы риска могут служить критериями для прогнозирования результатов тромбэктомии.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, частота осложнений, летальность

Predictors of the immediate results of thrombectomy in kidney cancer patients with venous tumor thrombosis

M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.V. Zhuzhginova, S.V. Lomidze, P.I. Feoktistov, I.V. Nekhaev, A.V. Klimov, S.A. Kalinin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to identify the predictors of perioperative complications and deaths in surgically treated patients with kidney cancer complicated by venous tumor thrombosis.

Subjects and methods. The investigation included data on 463 kidney cancer patients with venous tumor thrombosis. The patients' median age was 57 years. The male/female ratio was 2.5:1. Perirenal, subhepatic, retrohepatic, and supradiaphragmatic tumor thrombi were diagnosed in 161 (34.8 %), 135 (29.2 %), 82 (17.7 %), and 85 (18.3 %) patients, respectively. Regional and distant metastases occurred in 90 (19.4 %) and 145 (31.3 %) cases, respectively. All the patients underwent thrombectomy, retroperitoneal lymphadenectomy; a tumor-affected kidney was removed in 452 (97.6 %) patients.

Results. Median surgery duration was 259 (30–580) min; median blood loss was 3500 (100–27 000) ml. The incidence of intraoperative complications was 24.6 % (114/463); mortality was 0.9 % (4/463). The independent risk factors of intraoperative complications were cranial margin of a tumor thrombus (odds ratio (OR) 1.9; 95 % CI 1.4–2.6; $p < 0.0001$) and circular resection of the inferior vena cava (OR 5.8; 95 % CI 1.2–27.8; $p < 0.0001$). The incidence of postoperative complications was 25.7 % (118/459); mortality was 6.0 % (28/459). Resurgery was required in 31 (6.8 %) cases. Regression analysis identified the risk factors of postoperative complications (highly located cranial thrombus margin (OR 2.6; 95 % CI 1.1–6.4; $p = 0.037$) and lactate acidosis (OR 27.1; 95 % CI 1.2–613.1; $p = 0.038$), postoperative death (hepatic vein thrombosis (OR 15.6; 95 % CI 4.5–54.3; $p < 0.0001$), lactate acidosis (OR 23.1; 95 % CI 3.4–158.4; $p = 0.001$) thrombus removal from the heart (OR 5.0; 95 % CI 2.1–12.2; $p < 0.0001$)), perioperative death (cranial thrombus margin (OR 1.9; 95 % CI 1.2–3.2; $p = 0.007$), contralateral renal vein thrombosis (OR 4.4; 95 % CI 1.2–15.8; $p = 0.025$), lactate acidosis (OR 28.4; 95 % CI 4.9–165.1; $p < 0.0001$), and low creatinine clearance (OR 4.6; 95 % CI 1.9–24.9; $p = 0.017$)).

Conclusion. *Thrombectomy in patients with T3a–cNxMx kidney cancer is a technically difficult intervention associated with the high incidence of complications and death, which must be performed only in specialized centers. The identified risk factors may serve as criteria for predicting the results of thrombectomy.*

Key words: *kidney cancer, venous tumor thrombosis, incidence of complications, mortality*

Введение

Специфической особенностью почечно-клеточного рака является способность к распространению опухоли по просвету почечной вены в нижнюю полую вену (НПВ) вплоть до правых камер сердца. Опухолевый венозный тромбоз (категории Т3а–с) диагностируется приблизительно у 10 % пациентов [1–3]. Наиболее эффективным методом, позволяющим излечить больных опухолями, распространяющимися в венозное русло, является хирургический. Отдаленная выживаемость радикально оперированных пациентов колеблется от 12 до 66 % [4, 5]. Несмотря на совершенствование методик тромбэктомии, данное хирургическое вмешательство остается технически сложным и ассоциировано с высокой частотой периоперационных осложнений и летальностью [6]. Выявление факторов риска периоперационных осложнений и летальности позволит более объективно осуществлять селекцию кандидатов для тромбэктомии [7]. У больных с высоким риском периоперационной летальности альтернативой хирургическому лечению может служить таргетная терапия [8, 9].

Основная цель нашего исследования – выделение факторов прогноза непосредственных результатов тромбэктомии на основании анализа частоты и структуры периоперационных осложнений, а также летальности больных раком почки (РП), осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению.

Материалы и методы

В исследование включены данные 463 больных РП, осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1973 по 2012 г. Медиана возраста – 57 (16–82) лет. Мужчин – 332 (71,7 %), женщин – 131 (28,3 %). Симптомы венозного тромбоза на момент обращения имелись у 100 (21,6 %) пациентов: «голова медузы» – у 52 (11,2 %), гепатомегалия – у 36 (7,7 %), илеофemorальный тромбоз – у 33 (7,1 %), асцит – у 23 (4,9 %), одышка и кашель вследствие тромбоза ветвей легочной артерии (ТЭЛА) фрагментами тромба – у 11 (1,7 %), потери сознания вследствие «заклинивания» верхушки тромба в правом атриоventрикулярном отверстии в диастоле – у 8 (1,7 %).

При обследовании поражение правой почки выявлено в 63,5 %, левой – в 35,2 %, обеих – в 1,3 % слу-

чаев. У всех пациентов имелся опухолевый венозный тромбоз, поражающий почечную вену (34,8 %), почечную и подпеченочный отдел НПВ (29,2 %), у 17,7 % больных краниальная граница тромба достигала внутривенного отдела НПВ; в 18,3 % наблюдений опухолевый тромбоз распространялся выше уровня диафрагмы: в интраперикардальный отдел НПВ – у 9,5 %, правое предсердие – у 8,4 %, пролабировал в правый желудочек – у 0,4 % больных. В 43 (9,3 %)

Таблица 1. Характеристика больных РП с опухолевым венозным тромбозом, n = 463

Характеристика	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет	57 (16–82)	
Пол:		
мужской	332	71,7
женский	131	28,3
Сторона поражения:		
правая	294	63,5
левая	163	35,2
обе	6	1,3
Тромбоз:		
первичный	451	97,4
рецидивный	12	2,6
Уровень опухолевого тромбоза:		
почечная вена	161	34,8
подпеченочный	135	29,2
внутрипеченочный	82	17,7
интраперикардальный	44	9,5
внутрипредсердный	39	8,4
внутрижелудочковый	2	0,4
Тромбоз инфраренального отдела НПВ	46	9,9
Тромбоз подвздошных вен	24	5,2
Тромбоз вен нижних конечностей	23	4,9
Тромбоз контралатеральной почечной вены	22	4,8
Тромбоз главных печеночных вен	19	4,1
Тромбоз коллатералей почечной вены	45	9,7
Врастание в стенку НПВ		
< 50 % диаметра	79	17,1
≥ 50 % диаметра	19	4,1
Увеличенные забрюшинные ЛУ	90	19,4
Категория М		
M0	318	68,7
M1	145	31,3

случаях выявлен ретроградный тромбоз НПВ в инфраренальном отделе, распространявшийся на подвздошные вены в 5,2 %, вены нижних конечностей – в 4,9 % наблюдений. У 9,7 % пациентов опухолевый тромб распространялся на притоки НПВ 1-го и 2-го порядка, включая контралатеральную почечную вену (4,8 %), главные печеночные вены (4,1 %), а также гонадные, надпочечниковые и поясничные вены (9,7 %). У 21,2 % пациентов тромб врастал в сосудистую стенку, при этом в 4,1 % наблюдений отмечено поражение более 50 % окружности НПВ опухолью. Увеличенные забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ) имели место в 19,4 % случаев (табл. 1). Отдаленные метастазы на момент выполнения тромбэктомии диагностированы у 145 (31,3 %) пациентов: солитарные – у 28 (19,3 %), множественные – у 117 (80,7 %). Наиболее распространенной локализацией метастатических очагов являлись легкие – 112 (77,2 %) случаев, надпочечники – 21 (14,5 %) и нерегионарные ЛУ – 20 (13,5 %) наблюдений.

Клинически значимые лабораторные отклонения до операции выявлены у 292 (63,0 %) больных: анемия – у 292 (63,0 %), лейкоцитоз – у 56 (12,1 %), тромбоцитоз – у 70 (15,2 %), гипергликемия – у 58 (12,5 %), снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл / мин / 1,73 м² – 125 (27,1 %), повышение уровня аминотрансфераз – 52 (11,3 %), гипербилирубинемия – 37 (8,0 %), лактат-ацидоз (лактат венозной крови > 2,2 ммоль / л + рН < 7,37) – 75 (16,1 %) случаев.

До госпитализации в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 13 (2,8 %) пациентам выполнено оперативное пособие в других стационарах: нефрэктомия с попыткой тромбэктомии – 12 (2,6 %), эксплоративная лапаротомия – 1 (0,2 %) случай. Медиана интервала времени между постановкой диагноза и тромбэктомией для всех 463 пациентов составила 3,6 (1–71) мес.

Всем больным выполнена тромбэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия; опухолево-пораженную почку удалили 452 (97,6 %) пациентам. Методика тромбэктомии определялась распространенностью опухоли в венозном русле. Во всех 463 наблюдениях хирургическим доступом служила срединная лапаротомия, в 10 (2,2 %) случаях дополненная стернотомией. Каватомия, тромбэктомия, реконструкция НПВ осуществлялись после перевязки поясничных вен, впадающих в пораженный сегмент НПВ, пережатия контралатеральной почечной вены, а также НПВ ниже и выше тромба; при тромбозе НПВ выше нижней поверхности печени также пережимали гепатодуоденальную связку. В 9 (1,9 %) случаях тромбэктомия из правого предсердия выполнялась в условиях искусственного кровообращения (ИК) (на работающем сердце в условиях параллельного кровообращения – 7 (1,5 %), в условиях фармакоологической кардиopleгии – 2 (0,4 %) случая).

Метод реконструкции НПВ определялся размером дефекта сосудистой стенки, сохранением кровотока по НПВ и ее притокам до тромбэктомии, а также наличием путей коллатерального венозного оттока. Ламинарный кровоток по НПВ сохранен в 418 (90,2 %) случаях, у 45 (9,8 %) больных осуществлена циркулярная резекция и / или перевязка НПВ. Тромб из магистральных вен полностью удален 438 (94,6 %) больным, в 25 (5,4 %) случаях оставлены неудалимые тромботические массы (табл. 2).

Двадцати пяти (5,3 %) больным, имевшим отдаленные метастазы на момент выявления опухолевого венозного тромбоза, выполнено удаление метастатических очагов разных локализаций: симульганно – 13 (2,8 %), до тромбэктомии – 7 (1,5 %), после тромбэктомии – 5 (1,1 %) случаев.

Таблица 2. Характеристика хирургических вмешательств при опухолевом венозном тромбозе

Показатель	n	%
Доступ:		
лапаротомия	453	97,8
лапаротомия, стернотомия	10	2,2
Уровни пережатия сосудов:		
зажим Сатинского на НПВ вокруг тромба	216	46,7
подпеченочный, субренальный отделы НПВ, контралатеральная ПВ	120	25,9
интраперикардиальный, субренальный отделы НПВ, контралатеральная ПВ, ГДС	127	27,4
Время пережатия сосудов, медиана (min–max), мин:		
правые отделы сердца	12,0 (2,0–111,0)	
ГДС	12,0 (2,0–28,0)	
контралатеральная почечная вена	15,0 (2,0–90,0)	
ИК:		
с кардиopleгией	9	1,9
без кардиopleгии	2	0,4
без кардиopleгии	7	1,5
Нефрэктомия	452	97,6
ЗЛАЭ	463	100,0
Тромбэктомия:		
из НПВ	422	91,1
из НПВ и правых отделов сердца	41	8,9
Неполное удаление тромботических масс	25	5,4
Варианты реконструкции НПВ:		
ушивание с сохранением просвета	414	89,5
перевязка инфраренальной НПВ	14	3,0
циркулярная резекция с сохранением оттока по ЛПВ	7	1,5
циркулярная резекция с перевязкой ЛПВ	24	5,2
циркулярная резекция с протезированием трубчатым протезом	1	0,2
плоскостная резекция с протезированием синтетической заплатой	3	0,6

Примечание. ПВ – почечная вена; ГДС – гепатодуоденальная связка; ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия; ЛПВ – левая почечная вена.

Таблица 3. Корреляция операционного времени и кровопотери с признаками опухоли и особенностями операционной техники у 463 больных РП Т3а–с, подвергнутых тромбэктомии*

Фактор	Время операции		Кровопотеря	
	R	Значимость	г	Значимость
Симптомы блока НПВ	0,227	< 0,0001	0,375	< 0,0001
Длина тромба	0,400	< 0,0001	0,557	< 0,0001
Диаметр тромба	0,272	< 0,0001	0,392	< 0,0001
Краниальная граница тромбоза	0,472	< 0,0001	0,580	< 0,0001
Каудальная граница тромбоза	0,270	< 0,0001	0,435	< 0,0001
Тромбоз притоков НПВ	0,243	< 0,0001	0,427	< 0,0001
Врастание в стенку НПВ	0,380	< 0,0001	0,235	< 0,0001
Пережатие НПВ и ее притоков	0,497	< 0,0001	0,592	< 0,0001
Циркулярная резекция / перевязка НПВ	0,426	< 0,0001	0,477	< 0,0001

* Корреляция достоверна при 0,01 (двусторонняя).

В 120 (25,9 %) наблюдениях после хирургического лечения проводилась противоопухолевая лекарственная терапия (иммунотерапия интерфероном α – 88 (19,0 %), антиангиогенная терапия – 32 (6,9 %) больным).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ «SPSS 13.0 for Windows».

Результаты

Медиана длительности операции – 259 (30–580) мин, медиана кровопотери – 3500 (100–27 000) мл. Выявлена корреляция длительности хирургического вмешательства и кровопотери с наличием клинических признаков блока НПВ, характеристиками опухолевого тромба и техническими особенностями операции ($p < 0,01$ для всех) (табл. 3).

У 114 (24,6 %) пациентов отмечены интраоперационные осложнения, приведшие к смерти на операционном столе в 4 (0,9 %) случаях. Острая массивная кровопотеря зарегистрирована в 111 (24,0 %) случаях, привела к развитию геморрагического шока у 4 (0,9 %) больных, 2 (0,4 %) из которых умерли на операционном столе. В 3 (0,6 %) случаях на этапе мобилизации НПВ произошел отрыв опухолевого тромба и его миграция в ствол легочной артерии (ТЭЛА опухолевым тромбом). Во всех наблюдениях проводили реанимационные мероприятия, включая прямой массаж сердца ($n = 3$) и экстренную эмболэктомию из ствола легочной артерии ($n = 1$). В 2 (0,4 %) наблюдениях реанимационные мероприятия были эффективны,

1 (0,2 %) больной умер на операционном столе. В 1 (0,2 %) случае во время мобилизации расширенной до 5 см левой почечной вены, заполненной тромботическими массами, травмирована верхняя брыжеечная артерия. Дефект ушит. У 1 (0,2 %) пациента на этапе выделения гепатодуоденальной связки травмирована правая печеночная артерия. Дефект ушит. У 1 (0,2 %) больного зарегистрирована травматизация холедоха, последний герметично ушит на «потерянном» дренаже. Один больной умер на операционном столе от фульминантной печеночной недостаточности, обусловленной тотальным блоком печеночных вен опухолевым тромбом.

Независимыми факторами риска интраоперационных осложнений являлись краниальная граница опухолевого тромба (отношение шансов (ОШ) 1,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,6; $p < 0,0001$) и циркулярная резекция НПВ (ОШ 5,8; 95 % ДИ 1,2–27,8; $p < 0,0001$). Независимых факторов риска смерти на операционном столе не выявлено.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 118 (25,7 %) из 459 больных, перенесших тромбэктомию. Степень тяжести осложнений по классификации Клавье́на–Диндо расценена как II у 32 (6,9 %), IIIb – у 5 (1,1 %), IVa – у 49 (10,7 %), IVb – у 4 (0,9 %), V – у 28 (6,1 %) пациентов. Структура осложнений разнообразна и включала: нарушения свертывания крови и их последствия (14,2 %), посттравматические нарушения функции органов брюшной полости и забрюшинного пространства (10,5 %), инфекцию (7,8 %) и органную недостаточность (4,8 %). Повторные операции потребовались в 6,8 % наблюдений (остановка кровотечения – 2,2 %, санация очага инфекции – 3,0 %, ликвидация

Таблица 4. Послеоперационные осложнения и госпитальная смерть у исследуемых больных РП Т3а–с, перенесших тромбэктомию, *n* = 459

Осложнение	Число больных	
	<i>n</i>	%
Любое	118	25,7
Нарушения свертывания крови и их последствия	65	14,2
Коагулопатия, гипокоагуляция	62	13,5
Кровотечение из зоны операции	32	7,0
Гематома забрюшинная	7	1,5
Желудочно-кишечное кровотечение	5	1,1
ОНМК	4	0,9
ТЭЛА	1	0,3
Инфаркт миокарда	1	0,3
Тромбоз правой печеночной вены	1	0,3
Посттравматические нарушения функции органов	48	10,5
Панкреатит, отечная форма	11	2,4
Кишечная непроходимость:		
динамическая	38	8,3
механическая	34	7,4
	4	0,9
Инфекция	36	7,8
Внутрибрюшная инфекция:		
инфицированный панкреатит	20	4,4
забрюшинная флегмона	8	1,7
перитонит	7	1,5
абсцесс печени	4	0,9
	1	0,2
Пневмония	16	3,5
Сепсис:		
тяжелый сепсис	10	2,2
септический шок	8	1,8
	2	0,4
СПОН:	22	4,8
олигурия/анурия	20	4,4
печеночная недостаточность	21	4,6
респираторный дистресс-синдром	22	4,8
парез кишечника	22	4,8
энцефалопатия	17	3,7
сердечно-сосудистая недостаточность	18	3,9
Повторные операции:	31	6,8
остановка кровотечения из зоны операции	10	2,2
санация очага инфекции	14	3,0
устранение механической кишечной непроходимости	4	0,9
удаление внутричерепной гематомы	2	0,4
удаление кровяного тромба из НПВ	1	0,3
Смерть (причина):	28	6,0
сепсис	8	1,7
СПОН	10	2,2
печеночная недостаточность	2	0,4
геморрагический шок	1	0,2
инфаркт миокарда	1	0,2
ТЭЛА	1	0,2
ОНМК	4	0,9
бурное прогрессирование метастазов РП	1	0,2

спаечной кишечной непроходимости – 0,9 %, удаление внутричерепной гематомы – 0,4 %, удаление кро-

вяного тромба из правой печеночной вены – 0,3 %. Летальность в раннем послеоперационном (п / о) периоде составила 6,0 %. Наиболее распространенной причиной смерти после тромбэктомии являлась полиорганная недостаточность (3,9 %), в том числе – ассоциированная с тяжелым сепсисом (1,7 %). Другими причинами летальных исходов были острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (0,9 %), печеночная недостаточность (0,4 %), инфаркт миокарда (0,2 %), ТЭЛА (0,2 %), геморрагический шок (0,2 %). Одна (0,2 %) больная умерла от бурного прогрессирования метастазов РП в легкие на 33-и п / о сутки (табл. 4).

Независимыми факторами риска п / о осложнений тромбэктомии являлись высокое расположение краиниальной границы тромба (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1–6,4; *p* = 0,037), лактат-ацидоз (ОШ 27,1; 95 % ДИ 1,2–613,1; *p* = 0,038); отмечена строгая тенденция к увеличению риска после выполнения циркулярной резекции НПВ (ОШ 6,9; 95 % ДИ 0,9–20,0; *p* = 0,077). В регрессионном анализе единственным независимым фактором риска повторных операций была кровопотеря во время тромбэктомии (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,8–8,4; *p* = 0,010). Независимыми факторами риска смерти после тромбэктомии являлись тромбоз печеночных вен (ОШ 15,6; 95 % ДИ 4,5–54,3; *p* < 0,0001), лактат-ацидоз (ОШ 23,1; 95 % ДИ 3,4–158,4; *p* = 0,001) и удаление тромба из сердца (ОШ 5,0; 95 % ДИ 2,1–12,2; *p* < 0,0001).

Для облегчения отбора кандидатов для тромбэктомии мы также провели поиск лабораторно-радиологических факторов риска госпитальной смерти. Выявлено независимое увеличение риска смерти в периоперационном периоде у больных с головкой тромба, располагающейся выше нижней границы печени, в 1,2 раза (*p* = 0,007), тромбозом контралатеральной почечной вены – в 1,2 раза (*p* = 0,025), при клиренсе креатинина < 60 мл / мин / 1,73 м² – в 4,6 раза и при лактат-ацидозе – в 28,3 раза (*p* < 0,0001) (табл. 5). У больных с отсутствием факторов риска летальность в периоперационном периоде составила 3,0 % (8 / 264), у пациентов с 1 фактором риска – 6,4 % (9 / 140), при наличии 2–3 факторов риска – 21,8 % (12 / 55), 4 факторов риска – 75,0 % (3 / 4) (*p* < 0,0001 для всех). Предсказательная ценность предложенной модели средняя (AUC 0,733; 95 % ДИ 0,632–0,834; *p* < 0,0001).

Обсуждение

Тромбэктомия – технически сложная операция, требующая мобилизации магистральных вен, тромбированных опухолью, вскрытия их просвета в условиях полного или частичного блока тока крови по пораженной части сосудов и последующей реконструкции сосудистой стенки с сохранением или без сохранения нормальной анатомии венозного русла. В связи с этим

Таблица 5. Независимые лабораторно-радиологические факторы риска госпитальной смерти у кандидатов для тромбэктомии*

Фактор	ОШ	95 % ДИ		Значимость
		нижняя граница	верхняя граница	
Краниальная граница тромба	1,977	1,208	3,236	0,007
Тромбоз контралатеральной почечной вены	4,360	1,207	15,751	0,025
Лактатацидоз**	28,347	4,868	165,052	< 0,0001
Клиренс креатинина < 60 мл/мин/1,73м ²	4,603	1,848	24,976	0,017

* Логистический регрессионный анализ. ** Лактат венозной крови > 2,2 ммоль/л + рН < 7,37.

медиана продолжительности подобных хирургических вмешательств достигает 259 мин. В сериях наблюдений других авторов медиана операционного времени сходная и колеблется от 265 до 441 мин [3, 6, 7]. Медиана кровопотери, ассоциированной с тромбэктомией, ожидаемо велика (3500 мл). Мы отметили закономерную корреляцию длительности тромбэктомии и операционной кровопотери с клиническими признаками блока НПВ, свидетельствующими о значительной распространенности опухолевого тромбоза, характеристиками опухолевого тромба, включая его длину, диаметр, границы, распространение на притоки НПВ, а также врастание в венозную стенку, и техническими особенностями операции. Аналогично в исследовании M. G. Kaag и соавт. отмечена зависимость времени операции и кровопотери от верхней границы тромба [6]; результаты M. L. Blute и соавт. подтверждают корреляцию длительности вмешательства и операционной техники, определяющейся распространенностью тромбоза [3].

К сожалению, в большинстве опубликованных серий наблюдений данные относительно частоты и структуры осложнений тромбэктомии скудны, анализ факторов, влияющих на течение периоперационного периода, проведен только в 1 исследовании [7]. По нашим данным, частота интраоперационных осложнений тромбэктомии достигает 24,6 %, при этом в их структуре доминирует острая массивная кровопотеря (24,0 %). В критическом обзоре Z. Kirka-li массивная кровопотеря также расценена как наиболее частое осложнение данного вида хирургических вмешательств [10]. Для уменьшения объема кровопотери необходимо перевязывать почечную артерию до мобилизации НПВ и пораженной почки. При наличии массивных венозных коллатералей, затрудняющих доступ в забрюшинное пространство через правый латеральный канал при опухолях левой почки, дополнительный разрез брюшины вдоль корня брыжейки тонкой кишки непосредственно над аортой позволит сократить время выделения левой почечной артерии и уменьшить кровопотерю [1]. Распростра-

ненным методом профилактики массивной кровопотери во время тромбэктомии является предоперационная эмболизация почечной артерии. По данным многоцентрового исследования E.J. Abel и соавт., данная методика, применявшаяся у 24,7 % из 162 пациентов с ретропеченочными и наддиафрагмальными опухолевыми тромбами, не влияла на риск осложнений операции [7]. Некоторые хирурги на этапе тромбэктомии для снижения венозного возврата к сердцу пережимают аорту в инфраренальном или супрацелиакальном отделах [11]. Тщательная перевязка поясничных вен и пережатие гепатодуоденальной связки (прием Прингла) при ретропеченочном тромбозе существенно уменьшают потерю крови через вскрытый просвет НПВ на этапе тромбэктомии. При наддиафрагмальном тромбозе некоторые авторы предлагают рутинно применять ИК с остановкой сердца в условиях фармакоологической кардиopleгии [11]. Однако использование ИК ассоциировано с повышением риска системной воспалительной реакции с последующим развитием коагулопатических кровотечений и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [12,13]. В связи с этим мы считаем, что показания к тромбэктомии в условиях ИК должны быть ограничены наличием массивной головки тромба, удаление которой трансдиафрагмальным доступом может привести к фрагментации опухолевого тромба с развитием ТЭЛА. Кроме того, длительность кардиологического этапа тромбэктомии в условиях ИК в среднем составляет 12 мин, в связи с чем мы полагаем возможным удаление внутрисердечного компонента тромба без остановки сердца, в условиях параллельного кровообращения. Важнейшей составляющей хороших результатов тромбэктомии является адекватное анестезиологическое пособие, в том числе включающее поддержание постоянного перфузионного давления за счет своевременной коррекции гиповолемии наряду с возвратом аутологичной крови [2]. Несмотря на высокую частоту массивных кровопотерь в нашей серии наблюдений, геморрагический шок развился только у 4 (0,9 %) больных.

Редким специфическим осложнением тромбэктомии является ТЭЛА фрагментами опухолевого тромба, развившаяся на этапе мобилизации НПВ у 3 (0,6 %) наших пациентов. Во всех наблюдениях эмболы локализовались в легочном стволе, а также обеих легочных артериях и приводили к развитию неконтролируемой гипотензии и шоку. Для профилактики фрагментации тромба и ТЭЛА необходимо полное выделение тромбированного сегмента НПВ, позволяющее безопасно наложить сосудистые турникеты за границами тромботических масс и контролировать удаление опухоли из венозного просвета визуально. При поражении внутривенного отдела НПВ адекватное выполнение кавотомии, тромбэктомии требует мобилизации печени [14, 15]. Для оценки локализации верхушки тромба на этапе выделения НПВ может быть использована интраоперационная чреспищеводная сонография [16]. Миграцию фрагментов тромба в легочный ствол на этапе тромбэктомии предотвращает пережатие НПВ над верхней границей тромба. В случае распространения тромботических масс в ретропеченочный отдел НПВ мы накладываем верхний турникет на предварительно выделенный из трансадиафрагмального доступа интраперикардиальный отдел НПВ. При наддиафрагмальном опухолевом тромбозе классическим методом профилактики фрагментации головки тромба является ее удаление стернотомическим доступом в условиях ИК с гипотермией [15]. Мы полагаем, что риск осложнений, ассоциированных с использованием ИК (30 %) [17], выше, чем риск ТЭЛА (0,6 %). Поэтому у 76 (89,4 %) из 85 больных с наддиафрагмальным тромбозом, вошедших в нашу серию, тромбэктомия выполнялась трансабдоминальным доступом; при этом ТЭЛА не развилась ни в одном наблюдении. Аналогичного мнения придерживаются G. Ciancio и соавт., выполнившие тромбэктомию из правого предсердия без ИК в 13 наблюдениях [18]. Еще одна методика профилактики ТЭЛА, предлагаемая в литературе, заключается в дооперационной установке каво-фильтра [19]. Мы полагаем, что наличие венозного фильтра выше уровня почечных сосудов повышает риск снижения почечной функции, затрудняет мобилизацию НПВ во время операции и является нецелесообразным. Развитие гипотензии и шока, особенно не связанных с гиповолемией и аритмией, в процессе мобилизации НПВ является признаком состоявшейся ТЭЛА и требует немедленного контроля состояния опухолевого тромба. С учетом строения эмбола проведение тромболитической у данной категории больных бесперспективно. Единственным патогенетически оправданным методом лечения можно считать эмболэктомию, успешно выполненную одному из наших больных.

Измененная анатомия забрюшинного пространства существенно затрудняет мобилизацию НПВ и ее притоков, что может служить причиной травматиза-

ции как магистральных сосудов, так и соседних анатомических структур (0,6 %). Хирургическая коррекция подобных осложнений должна быть направлена на максимально анатомичное восстановление дефектов для предотвращения п/о осложнений.

По нашим данным, риск интраоперационных осложнений достоверно зависит от краниальной границы опухолевого тромба. Циркулярная резекция НПВ увеличивает риск интраоперационных осложнений в 5,8 раза.

Интраоперационная летальность в нашей серии составила 0,9 %, что сопоставимо с результатами других авторов (0–1,3 %) [3, 6]. Независимых факторов риска смерти на операционном столе не выявлено.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 25,7 % больных, перенесших тромбэктомию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (минимальные (< III степени тяжести) – 6,9 %, тяжелые (≥ III степени тяжести) – 18,8 %), что сопоставимо с результатами подобных операций, выполненных в других реферативных центрах (18–34 %) [3, 6]. Осложненное течение п/о периода в неспециализированных клиниках достигает 70 % [10].

По нашим данным, наиболее распространенным (14,2 %) осложнением раннего п/о периода являются нарушения свертывания крови, обусловленные значительной операционной кровопотерей, и их последствия, включающие кровотечения из различных источников и тромбозы (артериальные и венозные). В серии наблюдений Mayo Clinic ($n = 349$) частота клинически значимых осложнений п/о коагулопатии была сопоставима с нашими данными и составила 6,3 % (кровотечения – 4 %, венозные тромбозы – 1,4 %, ТЭЛА – 3,2 %, артериальные тромбозы – 1,7 %) [3]. Важнейшей составляющей п/о лечения пациентов, подвергнутых тромбэктомии, является адекватный контроль показателей коагулограммы и своевременная коррекция изменений свертывания крови. К формированию показаний для повторных операций с целью остановки кровотечения у данной категории больных надо подходить очень тщательно, желательно выполнять их при отсутствии эффекта консервативного лечения и нормализации показателей коагулограммы. Забрюшинные гематомы, сформировавшиеся после коагулопатических кровотечений, должны быть обязательно удалены или хорошо дренированы, поскольку могут служить потенциальным источником инфекции. Редким специфическим осложнением тромбэктомии является формирование кровяного тромба в зоне операции (0,3 %). Наиболее эффективный и безопасный метод лечения повторного венозного тромбоза после тромбэктомии – хирургический.

Травматизация органов брюшной полости и забрюшинного пространства в сочетании с ишемией провоцируют такие п/о осложнения, как длительный

парез кишечника (8,3 %), в том числе сопровождающийся формированием межкишечных спаек и развитием механической кишечной непроходимости (0,9 %), и панкреатит (4,1 %). Частота всех гастроинтестинальных осложнений у 154 больных, подвергнутых тромбэктомии в MSKCC, сходная и составляет 9,1 % [6]. В серии наблюдений из Mayo Clinic спаечная кишечная непроходимость развилась в 1,2 % случаев. Терапия, направленная на восстановление микроциркуляции, а также раннее назначение ингибиторов экзокринной секреции и стимуляция кишечника позволяют снизить риск повторных операций у данной категории больных до 0,9 %.

Серьезную проблему у пациентов, подвергнутых тромбэктомии, представляет инфекция, источником которой могут служить как внутрибрюшные источники (4,4 %), так и пневмония (3,5 %). Несмотря на периоперационную антибиотикопрофилактику, у 2,2 % пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений, развился сепсис, послуживший причиной смерти в 8 (1,7 %) случаях. Важнейшую роль в лечении данной категории больных играет хирургическая санация инфекционного очага; антибактериальная терапия должна проводиться согласно данным бактериологического исследования.

Так же, как и другие исследователи [3, 6], мы отметили высокую частоту развития СПОН после тромбэктомии (4,8 %). Причиной СПОН в 2,2 % случаев являлся тяжелый сепсис, в 2,6 % — декомпенсация органных функций после операций большого объема, сопровождавшихся резкими нарушениями гемодинамики вследствие пережатия венозных магистральных сосудов с острым снижением венозного возврата к правым отделам сердца и массивной одномоментной кровопотерей, а также длительной ишемией печени и контралатеральной почки. В составе СПОН ожидаемо доминировали почечная, печеночная и дыхательная недостаточность, развивавшиеся в течение 1–3 сут после тромбэктомии. С небольшим запаздыванием (2–5 сут) к ним присоединялась сосудистая, сердечная недостаточность, а также энцефалопатия (3–6 сут) и парез кишечника (2–7 сут). Многокомпонентная интенсивная терапия была эффективна в 2,6 % наших наблюдений, 10 (2,2 %) больных умерли от СПОН.

Повторные операции потребовались 5,1 % наших пациентов, что сопоставимо с результатами Mayo Clinic (5,2 %) [3]. Наиболее распространенными показаниями к повторным вмешательствам были наличие инфекционного очага (3,0 %) и кровотечение (2,2 %). В регрессионном анализе единственным независимым фактором риска повторных операций являлась кровопотеря во время тромбэктомии ($p = 0,010$).

В единственном многоцентровом исследовании, включившем данные 162 оперированных больных с ретропеченочным и наддиафрагмальным опухоле-

вым тромбозом, по данным регрессионного анализа, риск серьезных п/о осложнений повышался при наличии системных симптомов заболевания и распространении тромба выше диафрагмы [7]. В нашей серии наблюдений независимыми факторами риска п/о осложнений являлись краниальная граница тромба, циркулярная резекция НПВ и лактат-ацидоз. Протяженный тромбоз НПВ, особенно при вращении опухоли в 50 % и более ее окружности (служащем показанием к циркулярной резекции сосуда), как правило, ассоциирован со значительными исходными нарушениями гемодинамики (включая длительное нарушение оттока венозной крови от контралатеральной почки, печени и нижних конечностей, а также формирование венозных коллатералей), требует травматичного выделения НПВ (сопровождающегося мобилизацией печени), ее рассечения практически на всем протяжении и нередко реконструкции НПВ с нарушением ламинарного потока крови.

Следует обратить особое внимание на специфическое осложнение опухолевого венозного тромбоза ретропеченочного отдела НПВ — блок печеночных вен. Длительное нарушение оттока венозной крови от печени приводит к повреждению, гибели гепатоцитов и постепенному снижению печеночной функции. Выполнение тромбэктомии приводит к декомпенсации печеночной недостаточности у данной категории больных. В нашей серии наблюдений печеночная недостаточность доминировала в составе СПОН у 21 из 22 больных и привела к смерти 3 пациентов. Для выявления маркера риска декомпенсации печеночной недостаточности после тромбэктомии мы проанализировали влияние клинико-лабораторных показателей функции печени на непосредственные результаты операции. Единственным независимым фактором оказался лактат-ацидоз, увеличивавший риск п/о осложнений в 23 раза.

В нашей серии наблюдений п/о летальность составила 6,0 %, при этом в структуре причин смерти закономерно доминировали органная недостаточность: СПОН (3,9 %) и печеночная недостаточность (0,4 %) и сердечно-сосудистые инциденты (ОНМК (0,9 %), инфаркт миокарда (0,2 %), ТЭЛА (0,2 %)). Закономерно, по обсуждавшимся выше причинам независимыми факторами риска смерти после тромбэктомии являлись тромбоз печеночных вен, лактат-ацидоз и удаление тромба из правых камер сердца.

Периоперационная летальность в нашей серии наблюдений составила 6,9 %, что сопоставимо с данными других клиник (3–16 %) [3–7]. Нами выявлено независимое увеличение риска смерти в периоперационном периоде у больных с головкой тромба, располагающейся выше нижней границы печени, тромбозом контралатеральной почечной вены, при клиренсе креатинина < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ и лактат-ацидозе.

Отмечено достоверное увеличение периоперационной летальности с 3,0 % при отсутствии факторов риска до 75 % при наличии 4 факторов риска. Многофакторный анализ, проведенный в рамках многоцентрового исследования, выделил в качестве признаков, увеличивающих риск периоперационной смерти, соматический статус и низкий уровень альбумина. Существенное различие факторов риска, выявленных в данных работах, вероятнее всего, обусловлено значительными различиями исходных характеристик оперированных пациентов, в частности в цитируемое многоцентровое исследование не входили больные с тромбозом печеночных вен и печеночной недостаточностью [7]. Мы полагаем, что выделенные факторы могут служить критериями селекции кандидатов для нефрэктомии, тромбэктомии.

Заключение

Таким образом, тромбэктомия – технически сложная, длительная операция, ассоциированная со значительной кровопотерей, высокой частотой

осложнений и летальностью, что диктует необходимость выполнения подобных вмешательств в специализированных центрах. Частота интраоперационных осложнений тромбэктомии составляет 24,6 %, интраоперационная летальность – 0,9 %. Основные интраоперационные осложнения тромбэктомии – массивная кровопотеря и ТЭЛА. Частота п/о осложнений тромбэктомии достигает 25,7 %. Структура осложнений разнообразна и включает: нарушения свертывания крови и их последствия, посттравматические нарушения функции органов, инфекцию и органную недостаточность. Летальность после тромбэктомии равна 6,0 %; основными причинами смерти являются СПОН и сердечно-сосудистые инциденты. Независимые факторы риска периоперационной летальности – ретропеченочный и наддиафрагмальный тромбоз, тромбоз контралатеральной почечной вены, низкий клиренс креатинина и лактат-ацидоз. Выделенные факторы могут служить критериями отбора кандидатов для нефрэктомии, тромбэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. Хирургическое лечение рака почки, осложненного венозной инвазией. Пособие для врачей. М., 2003. 24 с.
2. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. и др. Операции на нижней полой вене у больных раком почки. Материалы 6-й ежегодной Российской онкологической конференции М., 2002. С. 108–109.
3. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004;94:33–41.
4. Kim H.L., Zisman A., Han K. et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004;171:588–91.
5. Moinzadeh A., Libertino J.A. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004;171:598–601.
6. Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int* 2011;107:1386–93.
7. Abel E.J., Thompson R.H., Margulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* Available online 6 November 2013.
8. Horn T., Thalgot M.K., Maurer T. et al. Presurgical treatment with sunitinib for renal cell carcinoma with a level III/IV vena cava tumour thrombus. *Anticancer Res* 2012;32(5):1729–35.
9. Takeda H., Nakano Y., Kashiwagi Y. et al. Downsizing a thrombus of advanced renal cell carcinoma in a presurgical setting with sorafenib. *Urol Int* 2012;88(2):235–7.
10. Kirkali Z., Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52:658–62.
11. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y. et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39:829–35.
12. Bissada N.K., Yakout H.H., Babanouri A. et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003;61:89–92.
13. Elahi M.M., Khan J.S. Living with off-pump coronary artery surgery: evolution, development, and clinical potential for coronary heart disease patients. *Heart Surg Forum* 2006;9:E630–E637.
14. Gallucci M., Borzomati D., Flammia G. et al. Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality. *Eur Urol* 2004;45:194–202.
15. Ciancio G., Livingstone A.S., Soloway M. Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur Urol* 2007;51:988–94.
16. Zini L., Haulon S., Decoene C. et al. Renal cell carcinoma associated with tumor thrombus in the inferior vena cava: surgical strategies. *Ann Vasc Surg* 2005;19:522–8.
17. Silvestry F.E. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery.// <http://www.uptodate.com/contents/postoperative-complications-among-patients-undergoing-cardiac-surgery>.
18. Ciancio G., Shirodkar S.P., Soloway M.S., Salerno T.A. Techniques for avoidance of sternotomy and cardiopulmonary bypass during resection of extensive renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombus extension above the diaphragm. *J Card Surg* 2009;24:657–60.
19. Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178:440–5.