

ПРЕДИКТОРЫ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКЕ В ОРТОПЕДИИ

[А.П. Момот¹, Е.В. Григорьева², М.Ю. Панов², И.А. Тараненко¹, И.В. Меркулов³,
Л.П. Цыпкина¹](#)

¹*Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития
России (г. Барнаул)*

²*КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул)*

³*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Барнаул)*

Определена значимость факторов риска для возникновения флеботромбоза в ортопедии. В исследование включены 245 больных, 123 из которых получали лечение эноксапарином и 122 — дабигатраном. Учитывались 21 из известных факторов. Установлено, что использование 14-ти из них позволяет выделить группу крайне высокого тромбогенного риска. Намечены пути модификации в дооперационном периоде девяти из них, относящихся к группе управляемых, что может способствовать снижению частоты сосудистых катастроф.

Ключевые слова: факторы тромбогенного риска, медикаментозная тромбoproфилактика, эноксапарин, дабигатран.

Момот Андрей Павлович — доктор медицинских наук, профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-800, e-mail: xyzan@yandex.ru

Григорьева Елена Владимировна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-880, e-mail: jeniagrigoriev@mail.ru

Панов Михаил Юрьевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-800, e-mail: panov_mihail@mail.ru

Тараненко Ирина Алексеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-880, e-mail: tarania@mail.ru

Меркулов Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» (г. Барнаул), рабочий телефон: 8 (3852) 689-863, e-mail: AandRtech@rambler.ru

Цывкина Людмила Петровна — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» (г. Барнаул), рабочий телефон/факс: 8 (3852) 689-800

Введение. Венозные тромбозы и легочная эмболия являются важнейшей проблемой медицины, значение которой в практике врачей различных специальностей трудно переоценить [2, 8]. В прошлом столетии всеобщее признание получило утверждение, что все факторы риска венозного тромбоза реализуются важными патофизиологическими процессами, описанными Р. Вирховым (1884), и что венозная тромбоэмболия при их отсутствии не развивается [6]. Существуют явные доказательства увеличения тромбогенного риска пропорционально количеству сопутствующих факторов [6, 7, 10]. Эндопротезирование крупных суставов стало привычным хирургическим вмешательством, широко применяемым как в России, так и за рубежом. Одной из ведущих проблем при этом оказалось развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), в генезе которых может играть роль как сама хирургическая манипуляция и сопутствующая иммобилизация, так и спектр других факторов (предикторов) тромбогенного риска — фоновые виды патологии и состояния, предрасполагающие к тромбозу вен (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), варикозная болезнь, возраст, группа крови и ряд других) [5]. В международных и российских стандартах для преодоления этой проблемы предусматривается использование ряда лекарственных препаратов, подавляющих свертывание крови [4, 9]. Тем не менее эффективность такой терапии не абсолютна, например, по обобщенным данным частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) после протезирования тазобедренного сустава составляет при применении профилактических доз гепарина — 30,1 %, варфарина — 22,2 %, низкомолекулярных гепаринов — 16,1 %, а при приеме плацебо — 54,2 % [9]. В литературе нет данных о том, какие факторы тромбогенного риска (ТР) имеют значение для возникновения венозного тромбоза в ходе проведения широко апробированных и рекомендованных схем антикоагулянтной профилактики.

Целью настоящей работы явилось выявление и определение значимости факторов тромбогенного риска для развития ВТЭО в период после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне современной медикаментозной тромбопрофилактики.

Материалы и методы. В исследование были включены 245 больных (101 мужского и 144 женского пола, средний возраст $55,8 \pm 1,1$ года) с тотальной артропластикой тазобедренного сустава. В качестве анестезиологического пособия использовалась спинальная анестезия. Пациенты были рандомизированы и разделены на две группы: из них 123 больных получали эноксапарин и 122 — дабигатран. Эноксапарин вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в день (первая инъекция за 12 часов до операции, вторая — через 12 часов после операции) в течение 10 дней. Дабигатран назначался *per os* в дозе 220 мг 1 раз в сутки (начиная с половинной дозы через 1–4 часа после операции) на протяжении 28–35 дней послеоперационного периода.

При поступлении больных в стационар учитывалось наличие следующих известных факторов ТР: тромботического анамнеза, варикозного расширения вен нижних

конечностей, ожирения, сочетания гипертонической болезни и ИБС, сахарного диабета 2 типа, пола, возраста и вредных привычек (курение).

Всем больным до операции и на 5, 10 и 30-е сутки после операции проводилось дуплексное ангиосканирование нижних конечностей. Лабораторное исследование крови проводилось накануне операции. Последнее включало в себя исследование крови на гематологическом анализаторе Drew D3 (США), определение ряда параметров свертывания крови в соответствии с принятыми рекомендациями [1, 3] — концентрации фибриногена (по Клауссу), активности фактора XIII (амидолитически), количества растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по ортофенантролиновому тесту, D-димеров (твердофазным иммунометрическим методом на оборудовании NyscoCard Rider), данным методом исследовалось и количественное содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, определялся уровень гомоцистеина в крови (иммуноферментным методом), устанавливались группа крови и носительство тромбогенных ДНК-полиморфизмов.

Результаты исследования обрабатывали в соответствии с правилами описательной и аналитической статистики с помощью пакетов статистических программ Microsoft Exell 2003, Medcalc, Биостатистика (версия 6.1). Анализ дискретных данных выполняли путем оценки точного критерия Фишера. Статистическая значимость между двумя группами оценивалась по критерию Стьюдента (t) для парных и непарных выборок. Для вычисления отношения шансов использовали таблицы сопряженности.

Результаты и обсуждение. Из 245-ти больных, прошедших операцию по поводу замены тазобедренного сустава и наблюдавшихся в течение 30 дней, у 17-ти (6,9 %) развился ТГВ, из них у 14-ти больных (82,4 %) определены выраженные клинические симптомы сосудистой окклюзии. Тромбоз возникал, как правило, в первые 5 суток послеоперационного периода (в 76,5 % случаев) и локализовался преимущественно в берцовом сегменте вен (в 94,1 % наблюдений). Было отмечено, что ТГВ развивался в 2,38 раза чаще при тромбопрофилактике эноксапарином (12 больных или 9,8 %), в то время как прием дабигатрана сопровождался лишь пятью эпизодами венозного тромбоза (4,1 %).

Оценка 21-го из известных факторов тромбогенного риска, приведенных в табл. 1, выполнялась у всех обследованных больных на этапе планирования операции.

Таблица 1

Анализ значимости различных факторов тромбогенного риска для развития ТГВ после операции, связанной с эндопротезированием тазобедренного сустава

Признак	Больные без ТГВ, % (n = 228)	Больные с ТГВ, % (n = 17)	Одномерный анализ	
			OR (0,95 CI)	P
1. Варикозное расширение вен нижних конечностей	16,6	47,05	4,44 (1,61–12,25)	0,0055
2. Уровень D-димеров более 300 нг/мл	13,8	33,3	3,11 (0,71–13,57)	0,136
3. Гиперфибриногенемия (> 5,0 г/л)	5,85	14,28	2,68 (0,54–13,25)	0,222
4. Гипертоническая болезнь, ИБС	63,6	82,3	2,67 (0,75–9,57)	0,186
5. Гипергомоцистемия (> 15 мкмоль/л)	45,4	66,6	2,40 (0,20–28,45)	0,593
6. Высокий уровень СРБ (> 5 мг/л)	10,14	20,0	2,21 (0,22–22,68)	0,445
7. Группа крови – не «0»	60,35	76,47	2,13 (0,68–6,75)	0,209
8. Мутация FV Leiden (G/A)	4,57	9,09	2,09 (0,23–18,66)	0,433
9. Возраст старше 60 лет	36,8	52,9	1,93 (0,72–5,19)	0,203
10. Сахарный диабет 2 типа	4,38	5,88	1,36 (0,16–11,32)	0,554
11. Полиглобулия *	40,0	46,6	1,31 (0,46–3,75)	0,600
12. Уровень фактора XIII > 140 %	43,9	50,0	1,28 (0,17–9,52)	1,000
13. Лейкоцитоз (> $8,0 \times 10^9/\text{л}$)	17,48	20,0	1,18 (0,32–4,38)	0,733
14. Полиморфизм MTHFR (C/T, T/T)	8,49	9,09	1,08 (0,13–0,09)	1,000
15. Активное курение	17,9	17,6	0,98 (0,27–3,56)	0,743
16. Тромбоз в анамнезе	7,01	5,88	0,83 (0,10–6,65)	1,000
17. Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	40,3	35,3	0,81 (0,29–2,26)	0,800
18. Повышение РФМК (> 10 мг/100 мл)	21,0	16,6	0,75 (0,16–3,58)	1,000
19. Гиперагрегация тромбоцитов (> 80 %)	18,3	14,3	0,74 (0,08–6,71)	1,000
20. Полиморфизм PAI-I (4G/4G, 4G/5G)	35,9	27,3	0,67 (0,17–2,62)	0,748
21. Мужской пол	45,1	17,6	0,26 (0,07–0,93)	0,039

Примечание: * — при наличии у мужчин уровня гемоглобина > 160 г/л, числа эритроцитов > $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, у женщин — уровня гемоглобина > 140 г/л, количества эритроцитов > $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$

Интересно, что в числе ведущих факторов риска оказалась варикозная болезнь, вероятность развития ТГВ при которой возрастала в 4,44 раза ($P = 0,0055$). Известно, что сущность варикозного расширения вен нижних конечностей состоит в наличии диспластических дефектов строения сосудистой стенки, которые приводят к замедлению кровотока. Сопутствующими этому процессу можно признать и повышенную вязкость крови вследствие увеличения числа эритроцитов и высокого уровня гемоглобина, найденных в 46,6 % случаев у больных с ТГВ. Следующим по убыванию, с точки зрения значимости для развития венозного тромбоза фактором ТР, показал себя уровень D-димеров, измеренный накануне операции (OR 3,11). Поскольку данный лабораторный

маркер отражает процессы состоявшегося фибринообразования и последующего тромболизиса, повышенный уровень D-димеров отражает состояние тромботической готовности. Гиперфибриногенемия, наблюдающаяся при проявлениях эндотелиоза в случае гипергомоцистеинемии, гипертонической болезни и коронарной болезни сердца, также заслуживает внимания для предоперационной оценки ТР. В значимые факторы риска попали мутация FV Leiden (OR 2,09), а также высокий уровень СРБ (OR 2,21) и лейкоцитоз (OR 1,18), отражающие наличие хронической инфекции, возраст старше 60 лет и сопутствующий ему сахарный диабет 2 типа. Еще один фактор риска — высокая активность фактора XIII очень интересен, поскольку он способен привести к гиперстабилизации фибрина, ухудшить его лизис и сместить, тем самым, гемостатическое равновесие в сторону тромбообразования. Характерно, что проявил себя и такой фактор, как не «0» группа крови, редко учитываемый в подобных исследованиях, в то же время гендерные различия, в частности, отношение к мужскому полу было благоприятствующим не наступлению тромбоза (OR 0,26; P = 0,039).

Информативность каждого из факторов ТР вычислялась нами также в баллах исходя из частоты их встречаемости у больных с реализованным ТГВ, в сравнении с частотой их определения у лиц, не имеющих тромбоза, по формуле:

Факторы тромбогенного риска	Группы больных (n = 245)		P
	с ТГВ (n = 17)	без ТГВ (n = 228)	
Все изученные факторы тромбогенного риска (n = 21)	6,96 ± 0,69	5,03 ± 0,17	< 0,01
Факторы тромбогенного риска со значимостью более 1,0 (n = 14)	6,08 ± 0,65	3,88 ± 0,15	< 0,001

С учетом присвоения каждому фактору ТР количественной величины (в баллах) и их суммации, были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Сумма факторов ТР (в баллах, $M \pm m$), по данным предоперационного скрининга у больных с развитием ТГВ и без него

Управляемые факторы риска	Методы управления
1. Венозный застой при варикозной болезни	Курс перемежающейся пневматической компрессии сосудов нижних конечностей
2. Высокий уровень СРБ (> 5 мг/л), гиперфибриногенемия ($> 5,0$ г/л), лейкоцитоз ($> 8,0 \times 10^9$ /л)	Выявление очага инфекции, хирургическая санация, антибиотико- и противовоспалительная терапия, применение эндотелиопротекторов
3. Уровень D-димеров более 300 нг/мл	Терапия низкомолекулярными гепаринами
4. Гипертоническая болезнь в сочетании с ИБС	Стабилизация артериального давления, обеспечение адекватного коронарного кровотока
5. Гипергомоцистеинемия (> 15 мкмоль/л)	Прием витаминно-фолатного комплекса (препарат «Ангиовит»)
6. Сахарный диабет 2 типа	Нормализация уровня глюкоземии
7. Полиглобулия	Использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови (препарат «Трентал»), цитоферез, гирудотерапия
8. Высокий уровень фактора XIII (> 140 %)	Терапия тиенопиридинами (препарат «Плавикс»)

Оперативные вмешательства в ортопедии, связанные с заменой крупных суставов, сами по себе относятся к числу операций высокого тромбогенного риска [2, 9]. По нашим данным, использование 14-ти наиболее значимых факторов из всех изученных позволяет

выделить дополнительно группу — крайне высокого тромбогенного риска. Мы полагаем, что больные, относящиеся к этой группе, где сумма факторов тромбогенного риска превышает 6,1 балла, нуждаются к коррекции управляемых факторов риска, к числу которых можно отнести 9 из 14-ти отобранных (табл. 3). Вероятно, лишь после коррекции сопутствующей патологии пациенты должны быть допущены к оперативному вмешательству.

Таблица 3

Управляемые факторы тромбогенного риска у больных перед операцией по поводу эндопротезирования тазобедренного сустава

Управляемые факторы риска	Методы управления
1. Венозный застой при варикозной болезни	Курс перемежающей пневматической компрессии сосудов нижних конечностей
2. Высокий уровень СРБ (> 5 мг/л), гиперфибриногенемия ($> 5,0$ г/л), лейкоцитоз ($> 8,0 \times 10^9$ /л)	Выявление очага инфекции, хирургическая санация, антибиотико- и противовоспалительная терапия, применение эндотелиопротекторов
3. Уровень D-димеров более 300 нг/мл	Терапия низкомолекулярными гепаринами
4. Гипертоническая болезнь в сочетании с ИБС	Стабилизация артериального давления, обеспечение адекватного коронарного кровотока
5. Гипергомоцистеинемия (> 15 мкмоль/л)	Прием витаминно-фолатного комплекса (препарат «Ангиовит»)
6. Сахарный диабет 2 типа	Нормализация уровня глюкоземии
7. Полиглобулия	Использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови (препарат «Трентал»), цитоферез, гирудотерапия
8. Высокий уровень фактора XIII (> 140 %)	Терапия тииенопиридинами (препарат «Плавикс»)

Мы полагаем, что новый представленный в работе подход к оценке индивидуального риска поможет объективизировать определение вероятности тромбообразования у конкретного больного и определить необходимость и интенсивность профилактического лечения.

Выводы

1. Несмотря на использование современных средств и схем антикоагулянтной тромбопрофилактики (эноксапарином или дабигатраном), вероятность ТГВ и тромбоэмболии лёгочной артерии после эндопротезирования тазобедренного сустава остается достаточно высокой, по нашим данным, ТГВ был диагностирован в 6,9 % случаев.
2. По результатам сравнительного анализа приведенного выше спектра факторов тромбогенного риска отобраны 14 из них, потенциально способных приводить к развитию ВТЭО в условиях общепринятой тромбопрофилактики.
3. Намечены пути коррекции управляемых факторов ТР, нейтрализация которых может способствовать снижению частоты сосудистых катастроф в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М. : Ньюдиамед, 2001. — 296 с.

2. Кириенко А. И. Стратегия профилактики острых венозных тромбозов у хирургических больных / А. И. Кириенко, В. В. Андрияшкин // Трудный пациент. — 2004. — Т. 2, № 5. — С. 3–7.
3. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности : монография / А. П. Момот [и др.] ; под ред. А. П. Момота. — Барнаул : Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. — 138 с.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев [и др.] // Флебология. — 2010. — Т. 4, вып. 2. — С. 3–37.
5. Флебология : руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.] ; под ред. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — 664 с.
6. Anderson F. Risk factors for venous thromboembolism / F. Anderson, F. Spencer // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (Suppl. I). — P. 9–16.
7. Anderson F. Physicians practices in the management of venous thromboembolism : a communitywide survey / F. Anderson, H. Wheeler // J. Vasc. Surg., 1992. — Vol. 16. — P. 707–714.
8. Bick R. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, obsteric/gynecologic patients / R. Bick, S. Haas // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2003. — Vol. 17. — P. 217–258.
9. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
10. Rosendaal F. Risk factors for venous thrombosis : prevalence, risk and interaction / F. Rosendaal // Semin. Hematol. — 1997. — Vol. 34. — P. 171–187.

PREDICTORS OF VENOUS THROMBOSIS AT MEDICAMENTAL THROMBOPROPHYLAXIS IN ORTHOPEDICS

A.P. Momot¹, E.V. Grigorieva², M.Y. Panov², I.A. Tarnenko¹, I.V. Merkulov³, L.P. Tsyvkina¹

¹*Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment (Barnaul c.)*

²*CSBHE «Regional clinical hospital» (Barnaul c.)*

³*SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Barnaul c.)*

The importance of risk factors for phlebothrombosis emergence in orthopedics is defined. 245 patients were included in research, 123 of them received treatment with enoxaparin and 122 — with dabigatran. There were considered 21 known factors. It is established that the usage of 14 of them allows allocating group of the highest thrombogenic risk. The modification ways in the presurgical period of 9 of them, who belong to group of controlled, are planned, and it can promote the depression of frequency of vascular accidents.

Keywords: factors of thrombogenic risk, medicamental thromboprophylaxis, enoxaparin, dabigatran.

About authors:

Momot Andrey Pavlovich — doctor of medical sciences, professor, director of Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment, working phone/fax: 8(3852) 689-800, e-mail: xyzan@yandex.ru

Grigorieva Elena Vladimirovna — doctor of clinical laboratory diagnostics of hemostasis pathology laboratory at CSBHE «Regional clinical hospital», working phone/fax: 8(3852) 689-880, an e-mail: jeniagrigoriev@mail.ru

Tsyvkina Lyudmila Petrovna — doctor of medical sciences, professor, senior research assistant at Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment, working phone/fax: 8(3852) 689-800

Taranenko Irina Alekseevna — candidate of medical sciences, senior research associate of Altai branch FSBE «Hematological center of science» Minhealthsocdevelopment, working phone/fax: 8 (3852) 689-880, e-mail: tarania@mail.ru

Panov Michael Yurevich — anesthesiologist-resuscitator of anesthesiology and critical care medicine unit at CSBHE «Regional clinical hospital», working phone/fax: 8(3852) 689-800, e-mail: panov_mihail@mail.ru

Merkulov Igor Viktorovich — doctor of medical sciences, professor of anesthesiology and critical care medicine chair at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (3852) 689-863, e-mail: AandRtech@rambler.ru

List of the Literature:

1. Barkagan Z. S. Diagnostics and controllable therapy of hemostasis disturbances / Z. S. Barkagan, A. P. Momot. — M: Newdiamed, 2001. — 296 P.
2. Kirienko A. I. Strategy of prophylaxis of acute venous thrombosis at surgical patients / A. I. Kirienko, V. V. Andriyashkin // Difficult patient. — 2004. — V. 2, № 5. — P. 3–7.
3. Modern methods of recognition of condition of thrombotic readiness: monograph / A. P. Momot [etc.]; under the edit-p of A.P. Momot. — Barnaul: Publishing house of the Altay State University, 2011. — 138 P.
4. The Russian clinical references on diagnostics, treatment and prophylaxis of venous tromboembolic episodes / V. S. Savelyev [etc.] // Phlebology. — 2010. — V. 4, №. 2. — P. 3-37.
5. Phlebology: guidance for doctors / V. S. Savelyev [etc.]; under the ed-p of V. S. Savelyev. — M: Medicine, 2001. — 664 P.
6. Anderson F. Risk factors for venous thromboembolism / F. Anderson, F. Spencer // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (Suppl. I). — P. 9–16.
7. Anderson F. Physicians practices in the management of venous thromboembolism : a communitywide survey / F. Anderson, H. Wheeler // J. Vasc. Surg., 1992. — Vol. 16. — P. 707–714.
8. Bick R. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, obsteric/gynecologic patients / R. Bick, S. Haas // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2003. — Vol. 17. — P. 217–258.
9. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
10. Rosendaal F. Risk factors for venous thrombosis : prevalence, risk and interaction / F. Rosendaal // Semin. Hematol. — 1997. — Vol. 34. — P. 171–187.