

А. Н. Закарян, А. В. Маджуга, В. В. Кузнецов, О. В. Сомонова,
А. Л. Елизарова, Л. П. Кононенко

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Цели исследования — выявление факторов риска и разработка профилактики послеоперационных венозных тромботических осложнений у онкогинекологических больных с применением низкомолекулярных гепаринов. В исследование были включены 514 больных, оперированных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1999 по 2002 г. Только хирургическое лечение проведено 152 (29,6%) больным, комбинированное — 336 (65,4%), комплексное — 26 (5,1%). В послеоперационном периоде тромботические осложнения возникли у 43 (8,4%) больных. Определение факторов риска тромбозов у онкогинекологических больных проводилось в несколько этапов. На I этапе выявлены наиболее информативные признаки, достоверно различающие сравниваемые группы (с тромботическими осложнениями и без них). На II этапе определялись диагностические коэффициенты, позволяющие качественно оценить индивидуальный прогноз. Многофакторный анализ информативных признаков позволил определить степени риска послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных и разработать их адекватную комплексную профилактику.

Ключевые слова: тромбозы, онкогинекология, хирургия, профилактика.

The purpose of this study was to identify risk factors and to develop prevention measures for postoperative venous thrombotic complications using low molecular weight heparins in patients with gynecological cancer. A total of 514 patients undergoing surgery at the N. N. Blokhin Cancer Research Center during 1999-2002 were enrolled in the study. Surgery was performed in 152 (29.6%), combination treatment in 336 (65.4%) and multimodality treatment in 26 (5.1%) patients. 43 (8.4%) patients developed postoperative thrombotic complications. Identification of thrombosis risk factors was carried out in several steps. Step I included identification of most informative signs differentiating comparison groups (with or without thrombotic morbidity) in a statistically significant manner. Step II included calculation of diagnostic coefficients to assess qualitatively individual prognosis. Basing on results of multivariate analysis of the informative signs we developed a classification system for postoperative thrombosis risk in patients with gynecological cancer and measures for adequate prevention of postoperative thrombosis.

Key words: thrombosis, gynecology cancer, surgery, prevention.

Проблема венозных тромбозов является одной из наиболее актуальных в современной клинической онкологии. Венозные тромбозы являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных [1; 4; 5; 6; 8]. Послеоперационный тромбоз глубоких вен, диагностируемый радиоизотопным методом, развивается у 67% онкологических больных, что в 2—3 раза чаще, чем у больных общехирургического профиля [3; 7]. При этом в 70% случаев венозные тромбозы протекают бессимптомно и только у 30% больных проявляются клинически [2].

Возраст, сопутствующие заболевания, биологические свойства опухоли, оперативные вмешательства определяют высокий риск развития венозных тромбозов у онкогинекологических больных. В этой связи особенно актуальной является разработка профилактики тромботических осложнений. Несмотря на успехи в разработке клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, недостаточно изучены факторы риска венозных тромбозов, нет четких методологических подходов к профилактике послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных. Целями нашего исследования были выявление факторов риска и разработка профилактики послеоперационных венозных тромбозов у онкогинекологических больных с применением низкомолекулярных гепаринов.

Материалы и методы

Настоящая работа является клиническим исследованием и осуществлена на 514 больных с онкологическими заболеваниями органов женской половой системы, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1999 по 2002 г. Средний возраст больных составил $54,9 \pm 12,9$ года (15—89 лет). Пациенток моложе 50 лет было 140 (27%), 51—60 лет — 170 (33%), старше 60 лет — 204 (40%). Из 514 пациенток 181 (35%) страдала раком тела матки, 169 (33%) — раком яичников, 146 (28%) — раком шейки матки и 18 (4%) — раком вульвы. Основная часть больных раком тела матки, шейки матки и вульвы имели I и II стадии заболевания. У 70% больных раком яичников установлены III—IV стадии болезни. Все больные подверглись хирургическому лечению.

Нами был составлен кодификатор, куда заносились все сведения о больных на разных этапах лечения. Кроме того, исследовались биохимические показатели и показатели свертывающей системы крови до операции, на 1—2, 3—4, 5—6 и 9—10-е сутки после хирургического вмешательства. У больных, которым проводилась химиотерапия, исследования проводились до и после химиотерапии.

Результаты и обсуждение

Прогнозирование венозных тромбозов

Определение факторов риска тромбозов у онкогинекологических больных проводилось в несколько этапов. На I этапе в соответствии с разработанным кодификатором, куда были внесены сведения о больных по 67 признакам, были выявлены 39 наиболее информативных признаков, достоверно различающих исследуемые группы: I группа — больные без тромботических осложнений (471); II группа — больные с тромботическими осложнениями (43). Затем проводился сравнительный анализ данных анамнеза, клинико-лабораторных исследований, диагностических и лечебных методов в обеих группах до и после хирургических вмешательств. На II этапе формировались диагностические коэффициенты, интерпретирующие различия встречаемости каждого признака. Это позволило качественно оценить индивидуальный прогноз и выделить группы больных для первоочередной медицинской коррекции. Признаки, влияющие на риск венозных тромбозов, приведены в табл. 1.

Средний возраст и длительность постменопаузы у больных с тромботическими осложнениями достоверно ($p < 0,05$) отличались от таковых у больных без тромботических осложнений ($58,3 \pm 12,2$ и $54,6 \pm 13,0$ года, $15,1 \pm 8,9$ и $9,2 \pm 8,4$ года соответственно). Следует отметить, что больные с тромбозами чаще пользовались гормональной контрацепцией (19 по сравнению с 8%, $p < 0,05$) и подвергались хирургическим вмешательствам на гениталиях (19 по сравнению с 7%, $p < 0,05$). У больных с тромботическими осложнениями статистически достоверно чаще отмечались сахарный диабет I и II типа и мультифокальный атеросклероз ($p < 0,05$). Существенные различия обнаружены по наличию в анамнезе тромбозов, варикозной болезни, хронической венозной и сердечно-сосудистой недостаточности, а также ишемической болезни сердца. У больных с тромботическими осложнениями статистически достоверно чаще наблюдался рак яичников (47 и 32% соответственно, $p < 0,05$) и реже рак шейки матки (30 и 16% соответственно, $p < 0,05$). Тромботические осложнения

чаще развивались на фоне распространенного опухолевого процесса ($p < 0,001$).

К другим признакам, по которым исследуемые группы больных различались в послеоперационном периоде, относятся уровень гемоглобина менее 100 г/л и число лейкоцитов более 10^9 л^{-1} ($p < 0,05$). У больных с тромботическими осложнениями статистически достоверно чаще отмечалось повышение уровней фибриногена и Д-димера ($p < 0,01$), снижение уровня антитромбина III ($p < 0,01$), повышение агрегации тромбоцитов ($p < 0,01$) и толерантности плазмы к гепарину ($p < 0,001$).

Анализ лечения больных позволил выделить следующие признаки, влияющие на риск тромботических осложнений. Так, в группе больных с тромботическими осложнениями статистически достоверно чаще встречались пациентки, получавшие до или после операции химиотерапию. У больных с тромботическими осложнениями чаще наблюдались хирургические осложнения (67 и 13% соответственно, $p < 0,001$). Эндотрахеальная анестезия проводилась 90% больных с тромботическими осложнениями и 79% больных без таких осложнений ($p < 0,05$). Что касается особенностей течения послеоперационного периода, то группа больных с тромботическими осложнениями статистически достоверно отличалась от группы больных без тромботических осложнений по длительности постельного режима, частоте пневмонии, кровотечений, ДВС-синдрома, почечной недостаточности и сепсиса.

Информативность выделенных признаков оценивалась с помощью диагностической байесовской процедуры. При проведении скользящего экзамена точность диагностики для группы больных без тромботических осложнений составила 86%, для группы больных с тромботическими осложнениями — 93%. Дальнейшего уточнения прогноза можно добиться при использовании большей выборки больных или включении в анализ новых признаков, отражающих более точные и специфические методы диагностики.

Определение диагностических коэффициентов для прогноза тромботических осложнений

Для наиболее информативных признаков были получены диагностические коэффициенты. Они отражали вклад каждого признака в различие сравниваемых групп. Диагностические коэффициенты, выявленные нами для наиболее информативных признаков, приведены в табл. 2.

Более детально алгоритм диагностики с использованием полученной методики состоит в следующем. У пациентки определяется наличие или отсутствие признаков, занесенных в таблицу. Затем по таблице отмечаются диагностические коэффициенты (баллы), соответствующие каждому из состояний, и подсчитывается сумма баллов в каждом из столбцов таблицы. Если в одном или обоих столбцах она превышает 23, то наиболее вероятным (с точностью $p < 0,05$) считается диагноз, набравший наибольшую сумму баллов. Если ни один диагноз не набирает требуемую сумму, то либо исследование проведено не полностью и его необходимо продолжить с целью получения дополнительной информации, либо слабо выраженная симптоматика (при полноценном обследовании) не позволяет прийти к диагностическому заключению.

Таблица 1

Признаки, влияющие на риск тромботических осложнений у онкогинекологических больных

№	Признак	I группа (n=471)	II группа (n=43)	p ¹
1.	Возраст, годы	54,6±13,0	58,3±12,2	<0,05
Сопутствующая патология				
2.	Сахарный диабет I типа, %	2	8	<0,05
	II типа, %	6	14	<0,05
3.	Патология почек, %	10	21	<0,05
4.	Сердечная недостаточность, %	2	9	<0,01
5.	Ишемическая болезнь сердца, %	32	51	<0,01
6.	Мультифокальный атеросклероз, %	20	37	<0,05
7.	Длительность постменопаузы, годы	9,2±8,4	15,1±8,9	<0,05
8.	Гормональная контрацепция, %	8	19	<0,05
9.	Гинекологические операции, %	7	19	<0,05
Тромботический анамнез				
10.	Тромбозы, %	4	28	<0,001
11.	Варикозная болезнь, %	36	63	<0,001
12.	Хроническая венозная недостаточность, %	4	14	<0,01
13.	Флеботромбоз, %	5	28	<0,001
14.	ДВС-синдром, %	0	5	<0,05
Диагноз и стадия заболевания				
15.	Рак шейки матки, %	30	16	<0,05
16.	Рак яичников, %	32	47	<0,05
17.	I стадия заболевания, %	53	37	<0,05
18.	IV стадия заболевания, %	8	26	<0,001
Клинический анализ крови				
19.	Гемоглобин менее 100 г/л, %	12	26	<0,01
20.	Лейкоциты более 10 ⁹ л ⁻¹ , %	9	21	<0,05
Коагулограмма				
21.	Повышение уровня фибриногена, %	53	93	<0,001
22.	Продукты деградации фибриногена, мкг/мл	1,3±0,2	2,2±0,2	<0,05
23.	Агрегация тромбоцитов более 75 МА/мм, %	10	57	<0,01
24.	Уровень Д-димера, мкг/мл	0,9±0,2	2,9±0,5	<0,001
25.	Антитромбин III, %	93,2±7,4	71,5±6,7	<0,01
26.	Толерантность плазмы к гепарину менее 10 с, %	15	65	<0,001
Химиотерапия				
27.	Неoadъювантная, %	5	14	<0,05
28.	Адъювантная, %	19	30	<0,05

Таблица 1 (окончание)

Хирургическое лечение				
29.	Кровопотеря, мл	423,4±128	989,8±230	<0,001
30.	Анестезия эндотрахеальная, %	79	90	<0,05
	эпидуральная, %	21	10	<0,05
31.	Гемотрансфузия (эритромаасса), %	11	30	<0,001
32.	Гемотрансфузия (объем), мл	368±210	558±351	<0,05
33.	Профилактика антикоагулянтами, %	76	53	<0,05
34.	Хирургические осложнения, %	13	67	<0,001
Особенности послеоперационного периода				
35.	Кровотечение, %	2	14	<0,001
36.	Почечная недостаточность, %	0	5	<0,05
37.	ДВС-синдром, %	0	16	<0,001
38.	Пневмония, %	0	9	<0,001
39.	Сепсис, %	0,5	7	<0,05
40.	Длительность постельного режима, сут	2,3±0,5	4,1±2,4	<0,001
41.	Длительность антикоагулянтной терапии, сут	6,7±0,5	4,1±1,6	<0,05

n — число больных.
 *Достоверность различий определялась с использованием точного метода Фишера и критерия Стьюдента.

Классификация степеней риска тромботических осложнений

Выявление факторов риска тромботических осложнений у онкогинекологических больных создает основу для формирования групп риска. Мы предъявляли следующие требования к методике оценки риска осложнений: простота применения, высокая точность, обеспечение выбора эффективной профилактики. На основании проведенных исследований нами была разработана классификация степеней риска тромботических осложнений у онкогинекологических больных.

Группа высокого риска. К этой группе относятся пациентки, у которых имеется отягощенный тромботический анамнез (тромбозы вен нижних конечностей, тромбоз эмболия легочной артерии, варикозная болезнь), выраженная гиперкоагуляция по данным коагулограммы, кровопотеря более 1 л и длительный постельный режим (более 4 сут).

Группа относительно высокого риска. К этой группе относятся пациентки, страдающие сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющие III—IV стадии основного заболевания и умеренную гиперкоагуляцию по данным коагулограммы. Важным признаком, позволяющим отнести больную к этой группе, является наличие хирургических и особенно инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Группа умеренного риска. Эта группа включает больных старше 60 лет, перенесших многократные хирургические вмешательства, неоадьювантную химиотерапию, а также больных, страдающих анемией.

Группа относительно низкого риска. К этой группе относятся пациентки репродуктивного возраста, имеющие начальные

стадии основного заболевания и минимальные изменения в коагулограмме.

Выявление факторов риска и определение их значимости позволило нам рекомендовать следующие диагностические и профилактические мероприятия.

1. Группа высокого риска.

а) Ультразвуковая доплерография или ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей и малого таза до и после хирургического вмешательства.

б) Механические методы ускорения венозного кровотока (компрессионные бандажи, пневматическая компрессия, эластичное бинтование).

в) Низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозах: эноксапарин (клексан) — 1 мг/кг/сут, надропарин (фраксипарин) — 0,6—0,9 мл/сут или нефракционированный гепарин (7500—10 000 ЕД 3—4 раза в сутки) в течение 15 сут после хирургического лечения с обязательным контролем показателей гемостаза.

г) Непрямые антикоагулянты: варфарин, фениндион (фенилин) не менее 3 мес.

д) Использование антиагрегантов в послеоперационном периоде: аспирин, пентоксифиллин (трентал), клопидогрел (плавикс).

2. Группа относительно высокого риска.

а) Ультразвуковая доплерография или ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей и малого таза до и после хирургического вмешательства.

б) Низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах: эноксапарин, 40 мг/сут, надропарин, 0,3—0,6 мл/сут

Таблица 2

Диагностические коэффициенты для оценки риска послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных

№	Признаки	Тромботические осложнения		
		–	+	
Данные анамнеза				
1.	Возраст, годы	до 60 60 и старше	3 –	– 2
2.	Сахарный диабет	нет	2	–
		I тип II тип	– –	4 5
3.	Патология почек	да	–	2
		нет	1	–
4.	Сердечно-сосудистая недостаточность	да	–	4
		нет	2	–
5.	Мультифокальный атеросклероз	да	–	1
		нет	1	–
6.	ИБС	да	–	3
		нет	1	–
7.	Длительность постменопаузы, годы	до 10 10 и более	2 –	– 1
		8.	Аборты	менее 4 4 и более
9.	Гормональная контрацепция			да нет
		10.	Гинекологические операции в анамнезе	да нет
11.	Тромбозы в анамнезе			да нет
		12.	Тромбофлебит до операции	да нет
13.	Варикозная болезнь			да нет
		14.	Хроническая венозная недостаточность	да нет
15.	ДВС-синдром			да нет
		Диагноз		
16.	Основное заболевание	рак вульвы	–	1
		рак шейки матки	2	–
		рак тела матки	1	–
		рак яичников	–	2
17.	Стадия заболевания	I	3	–
		II	–	–
		III	–	2
		IV	–	5
Данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования				
18.	Гемоглобин, г/л	менее 100 100 и более	– 1	3 –
19.	Общий белок менее 70 г/л	да нет	– 2	5 –

Таблица 2 (окончание)

20.	Фибриноген более 3 г/л	да нет	— 8	13 —
21.	Д-димер более 2,5 мкг/мл	да нет	— 4	8 —
22.	Антитромбин III менее 80%	да нет	— 3	5 —
23.	Агрегация тромбоцитов более 75 МА/мм	да нет	— 2	3 —
24.	Толерантность плазмы к гепарину менее 10 с	да нет	— 4	3 —
Методы лечения				
25.	Химиотерапия	да нет	— 3	3 —
26.	Кровопотеря, мл	менее 900 900 и более	8 —	— 14
27.	Анестезия	эндотрахеальная эпидуральная	— 4	2 —
28.	Гемотрансфузия	да нет	— 1	4 —
29.	Объем гемотрансфузии, мл	менее 450 450—750 750 и более	3 — —	— 3 6
30.	Специфическая профилактика тромбозов	да нет	5 —	— 3
31.	Препарат для профилактики тромбозов	гепарин надропарин эноксапарин	1 1 1	— — —
32.	Хирургические и послеоперационные осложнения	да нет	— 4	6 —
33.	Кровотечения в послеоперационном периоде	да нет	— 5	8 —
34.	ДВС-синдром	да нет	— 5	14 —
35.	Пневмония	да нет	— 6	10 —
36.	Сепсис	да нет	— 3	9 —
37.	Почечная недостаточность	да нет	— 5	7 —
38.	Длительность постельного режима после операции, сут	до 3 3—6 более 7	4 3 —	— — 16
39.	Длительность антикоагулянтной терапии после операции, сут	менее 3 3—6 6 и более	— — 2	2 1 —

или нефракционированный гепарин (5000 ЕД 3 раза в сутки) под контролем коагулограммы в течение не менее 10—15 сут.

в) Непрямые антикоагулянты: варфарин, фенилин в течение 2—3 мес.

г) Механические методы ускорения венозного кровотока: компрессионные биндажи, пневматическая компрессия, эластичное бинтование.

д) Использование антиагрегантов в послеоперационном периоде: аспирин, пентоксифиллин, клопидогрел.

3. Группа умеренного риска.

а) Ультразвуковая доплерография или ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей и малого таза до хирургического лечения.

б) Нефракционированный или низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах в течение 7—10 сут.

в) Непрямые антикоагулянты в течение всего периода пребывания в стационаре.

г) Механические методы ускорения венозного кровотока.

4. Группа относительно низкого риска.

а) Нефракционированный или низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах в течение 7 сут.

б) Механические методы ускорения венозного кровотока.

Для сравнения эффективности разных методов профилактики послеоперационных тромботических осложнений больные, включенные в исследование, были разделены на 4 группы. Первая группа (не получавшие профилактику) состояла из 127 (25%), II группа (получавшие нефракционированный гепарин) — из 201 (39%), III группа (получавшие надропарин) — из 143 (28%), IV группа (получавшие эноксапарин) — из 43 (8%) больных. Послеоперационные тромботические осложнения возникли у 43 из 514 пациенток (8,4%): в I группе — у 13%, во II — у 7%, в III — у 6% и в IV — у 5%. Тромбозы глубоких вен наблюдались у 12 (2,3%) больных, тромбозы поверхностных вен — у 33 (6,4%). От тромбоэмболии легочной артерии умерли 3 (0,6%) пациентки. В послеоперационном периоде 52% тромбозов возникли в первые 5 сут после операции, 16% — на 6—10-е сутки, 32% — после 10 сут, т. е. опасность тромботических осложнений сохраняется и в позднем послеоперационном периоде.

Таким образом, нефракционированный гепарин позволяет снизить риск тромботических осложнений у онкогинекологических больных с 13 до 7%. При применении надропарина

и эноксапарина частота тромботических осложнений составляет 6 и 5% соответственно. Статистически достоверных различий между группами получавших низкомолекулярные гепарины и нефракционированный гепарин нет.

Нами проведен анализ геморрагических осложнений, развившихся в результате применения лекарственных средств, входивших в ту или иную профилактическую схему.

1. Гематурия возникла во II группе у 27 (13%), в III — у 7 (5%), в IV — у 3 (7%) пациенток.

2. Гематомы в области послеоперационной раны диагностированы во II группе у 7 (3,5%), в III — у 2 (1%), в IV — у 1 (2,3%) больной.

3. Гематомы в местах инъекций были выявлены во II группе — у 11 (5,5%), в III — у 4 (2,8%), в IV — у 2 (4,5%) пациенток.

Таким образом, низкомолекулярные гепарины (надропарин, эноксапарин) статистически достоверно реже вызывают послеоперационные геморрагические осложнения (образование гематом и гематурию), чем нефракционированный гепарин ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И. Проблема тромбоэмболических осложнений в онкологии // Современная онкология. — 2000. — Т. 2, №4. — С. 135.
2. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Авторефер. дис... канд. мед. наук. — М., 1990. — 23 с.
3. Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Кириенко А. И. Тромбоэмболия легочных артерий. — М.: Медицина. — 1979. — 263 с.
4. Bergqvist D. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment // Br. J. Surg. — 1997. — Vol. 84. — P. 1099—1109.
5. Eikelboom J. W., Mehta S. R., Hughes-Davies T. H. et al. Venous Thromboembolism and Cancer // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1337—1338.
6. Harry F. P. Thrombosis in cancer patients // ESMO Ann. of Oncol. — 2000. — Vol. 2 (suppl. 3). — P. 126.
7. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins // Haemostasis. — 1997. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. 32—37.
8. Moulias S., Bouchon J.-P., Bergqvist D. Prophylaxis against Venous Thromboembolism after Surgery for Cancer // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 220. — P. 347.

Поступила 20.07.2003