

© Р.В. Гаряев, И.А. Рычков, 2015

ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА ВЕН ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

R.V. Гаряев, I.A. Рычков

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, РФ

Целью исследования было выявить факторы, обуславливающие повышение риска образования тромбов в венах нижних конечностей при эндопротезировании суставов нижних конечностей у онкологических больных. Ретроспективно изучены данные, полученные при обследовании 374 пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного, коленного суставов, тотальное эндопротезирование бедренной кости. Изучаемые факторы риска: возраст, пол, масса тела, рост, индекс массы тела, уровень гемоглобина до операции, гистологическое строение опухоли, проведение полихимиотерапии до операции, наличие патологического перелома, применение транексамовой кислоты, использование турникета, вид регионарного обезболивания, объем интраоперационной кровопотери, продолжительность вмешательства. Статистический анализ выполнен с помощью метода многофакторной логистической регрессии. Независимым фактором риска периоперационного тромбоза вен был возраст больного (максимум правдоподобия $\chi^2=26,6$; $p=0,000$). У пациентов в возрасте 40 лет и старше по сравнению с более молодыми частота тромбоза вен была выше: 24,4% (31/127) против 6,1% (15/247; $p=0,000$; отношение шансов 5; 95% доверительный интервал 2,6–9,7. Перед операцией риск развития тромбоза вен возрастал не только с увеличением возраста больного, но и при наличии патологического перелома костей (максимум правдоподобия $\chi^2=29,8$; $p=0,000$). Остальные изучаемые факторы частоту тромбоза не увеличивали. При наличии патологического перелома костей следует рассматривать возможность назначения антикоагулянтов сразу после поступления пациента в стационар. Для обезболивания при рассматриваемых видах вмешательств можно использовать и продленную эпидуральную, и продленную периферическую блокаду нервов, не опасаясь увеличения частоты венозных тромбозов.

Ключевые слова: предикторы тромбоза вен, эндопротезирование, тазобедренный сустав, коленный сустав.

Predictors of Vein Thrombosis at Lower Limb Joints Arthroplasty in Oncologic Patients

R.V. Garyaev, I.A. Rychkov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Purpose of the study was to detect the factors that stipulated risk of vein thrombosis at arthroplasty of lower limb joints in oncologic patients. Retrospective data on 374 patients after hip and knee arthroplasty as well as after total femur replacement were studied. The following risk factors were studied: age, gender, weight, height, body mass index, preoperative hemoglobin level, tumor morphology, presence of pathologic fracture, use of tranexamic acid, tourniquet application, type of regional anesthesia, intraoperative blood loss, duration of surgical intervention. Statistical analysis was performed using the method of multifactorial logistic regression. Independent risk factor for perioperative vein thrombosis was the age of patient (likelihood ratio $\chi^2=26,6$; $p=0,000$). In patients of 40 years and older the rate of thrombosis was higher as compared to younger ones: 24.4% (31/127) versus 6.1% (15/247); $p=0.000$; odds ratio 5; 95% confidence interval 2.6–9.7. Preoperative risk of vein thrombosis increased not only with patient's age but in presence of pathologic fracture as well (likelihood ratio $\chi^2=29,8$; $p=0,000$). Other studied factors did not increase the rate of thrombosis. In presence of pathologic fracture the possibility of early anticoagulant therapy should be considered. Both prolonged epidural and peripheral nerve blockades can be used at such surgical interventions without risk of vein thrombosis rate increase.

Key words: vein thrombosis predictors, arthroplasty, hip joint, knee joint.

Введение. Факторы, увеличивающие риск тромбоза вен при эндопротезировании суставов нижних конечностей, условно можно разделить на две группы. К первой, более многочисленной, относят-

ся признаки, которые невозможно удалить или скорректировать (наличие опухоли, возраст, тип операции и др.), вторую группу составляют факторы, поддающиеся коррекции или устраниению

(гиперкоагуляция, дегидратация, недостаточное обезболивание и др.). Частота тромбоэмбологических осложнений при выполнении подобных операций остается высокой, несмотря на проводимую тромбопрофилактику, поэтому необходимо максимально возможно исключать все факторы, значимо увеличивающие вероятность тромбообразования. Пациенты, которым выполняют эндопротезирование суставов нижних конечностей, относятся к группе высокого риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений, однако остается неясным, возрастает ли количество факторов риска при эндопротезировании суставов по онкологическим, а не ортопедическим показаниям. Возможные механизмы увеличения такого риска могут быть связаны с наличием опухоли (сдавление венозных сосудов, высвобождение тканевого тромбопластина), проведением полихимиотерапии, наличием патологического перелома (нарушение венозного оттока), анемии.

Цель исследования: выявить факторы, способствующие образованию тромбов в венах нижних конечностей при эндопротезировании суставов нижних конечностей у онкологических больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Проанализированы данные, полученные в ходе обследования 374 больных (ASA I–III), прооперированных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период 2006–2013 гг. в объеме удаления опухолей костей с замещением дефекта тотальными эндопротезами тазобедренного ($n=66$), коленного ($n=284$) суставов, тотальным эндопротезом бедренной кости ($n=24$). Для обезболивания применяли общую или спинальную анестезию в комбинации с периоперационной эпидуральной или проводниковой анальгезией. Общая анестезия включала индукцию: фентанил 100 мкг, пропофол 1,2–1,5 мг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг, интубацию трахеи, проведение низкопоточной искусственной вентиляции легких (1 л/мин); поддержание анестезии: севофлюран 0,9–1 минимальной альвеолярной концентрации. Для эпидуральной анальгезии катетер № 18G (Perifix® ONE, «B.Braun», Германия) устанавливали перед вводным наркозом на уровне L3–4. Эпидурально подключали смесь, содержащую в 1 мл 2 мг ропивакaina (наропин®), 2 мкг фентанила и 2 мкг адреналина со скоростью 5 мл/ч. Для блокады бедренного и седалищного нервов использовали 0,2% ропивакайн по 20 мл с последующим проведением периневрального катетера (Contiplex Tuohy, Contiplex D, «B.Braun», Германия). Комбинированную спинально-эпидуральную анестезию выполняли на уровне L3–4 методом «игла через иглу» с помощью одноразового набора Portex® Regional Anaesthesia Tray 27G/18G («Smiths Medical ASD Inc.», США). Субарахноидально вводили изобарический бупивакайн (маркаин® спинал) 10–12,5 мг или гипербаричес-

кий ропивакайн 15 мг (готовили ex tempore перед введением путем смешивания 1% наропина 1,5 мл и 5% глюкозы («B.Braun», Германия) 1,5 мл), затем устанавливали эпидуральный катетер.

В послеоперационном периоде всем больным в течение не менее 3 сут проводили продленную эпидуральную или проводниковую анальгезию. Эпидурально вводили указанную трехкомпонентную смесь со скоростью 5 мл/ч, периневрально — 0,2% наропин 5–8 мл/ч. С появлением в клинике транексамовой кислоты (транексам®) данный препарат стали вводить всем больным перед кожным разрезом внутривенно в дозе 15 мг/кг.

Для профилактики тромбоза вен после операции назначали низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе, рекомендованной производителем для группы высокого риска (первое введение эноксапарина, надропарина, далтепарина за 12 ч до операции, затем 1 раз в сутки до выписки пациента), или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед (при наличии препарата в клинике); утром перед операцией на здоровую ногу надевали компрессионные чулки дозированной компрессии или бинтовали эластичным бинтом до верхней трети бедра. Перед операцией и через 3–7 сут после операции всем пациентам выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей (ACUSON Antares Ultrasound System, «Siemens», Германия).

В качестве предикторов тромбоза вен рассматривали возраст, пол, массу тела, рост, индекс массы тела, уровень гемоглобина до операции, гистологическое строение опухоли, проведение полихимиотерапии до операции, наличие патологического перелома, применение транексамовой кислоты, использование турникета, вид обезболивания, объем интраоперационной кровопотери, продолжительность вмешательства.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Количественные признаки представляли в виде медианы и квартилей (25%, 75%) [$Me(Q_1; Q_3)$], качественные — в долях от общего (проценты). Для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку применяли U-критерий Манна — Уитни, частот бинарного признака в двух несвязанных группах — двусторонний точный критерий Фишера; для исследования связи бинарного признака с несколькими количественными и качественными независимыми (прогностическими) признаками использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценки логит-модели выбран метод максимального правдоподобия, минимизации функции потерь — квази-ニュтоновский алгоритм. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Периоперационный период. Тромбоз вен нижних конечностей в периоперационном периоде за-

Табл. 1. Значения клинических факторов в группах без тромбоза вен и с наличием тромбоза

Фактор	Тромбоза не было (328/374; 87,7%)	Тромбоз был (46/374; 12,3%)	p
<i>Количественные признаки [Me (Q₁; Q₃)]</i>			
Возраст, годы	29 (21; 46)	48 (33; 59)	0,000
Масса тела, кг	68 (58; 80)	77 (68; 85)	0,003
Рост, см	170 (163; 175)	168 (161; 176)	0,855
Индекс массы тела, кг/м ²	23,8 (19,8; 28)	26,5 (23,8; 31,9)	0,000
Гемоглобин перед операцией, г/дл	13 (11; 14,3)	12,5 (11; 14,2)	0,587
Кровопотеря, % от ОЦК	12 (8; 18)	12 (10; 20)	0,561
Продолжительность операции, мин	170 (130; 200)	180 (130; 220)	0,479
<i>Качественные бинарные признаки</i>			
Пол:			
мужчины	86% (143/167)	14% (24/167)	0,499
женщины	86% (139/161)	14% (22/161)	0,499
Тип новообразования:			
остеосаркома	40% (130/328)	26% (12/46)	0,051
хондросаркома	12% (38/328)	13% (6/46)	0,463
саркома Юинга	5% (18/328)	0% (0/46)	0,089
гигантоклеточная опухоль	24% (78/328)	26% (12/46)	0,428
злокачественная фиброгистиоцитома	5% (18/328)	4% (2/46)	1,000
метастаз рака почки	3% (9/328)	11% (5/46)	0,019
Предоперационный статус:			
полихимиотерапия перед операцией	41% (136/328)	33% (15/46)	0,162
патологический перелом	11% (37/328)	22% (10/46)	0,057
Особенности операции:			
турникет	43% (112/260)	22% (10/24)	1,000
прием транексамовой кислоты	22% (71/328)	13% (6/46)	0,242
Тип обезболивания:			
продленная эпидуральная анальгезия	53% (174/328)	54% (25/46)	1,000
продленная блокада периферических нервов	47% (154/328)	46% (21/46)	1,000

П р и м е ч а н и е . Для количественных признаков значения p вычислены с помощью U-критерия Манна — Уитни, для качественных бинарных — с помощью точного критерия Фишера.

фиксирован в 12,3% (46/374) случаев. Однофакторный анализ выявил несколько клинических признаков, статистически значимо влияющих на развитие данного осложнения: возраст, масса тела, индекс массы тела, наличие метастаза рака почки (табл. 1). Остальные признаки (уровень гемоглобина перед операцией, проведение полихимиотерапии, наличие патологического перелома, пол, вид обезболивания, применение транексамовой кислоты, объем интраоперационной кровопотери, продолжительность вмешательства) не увеличивали риск периоперационного тромбоза вен.

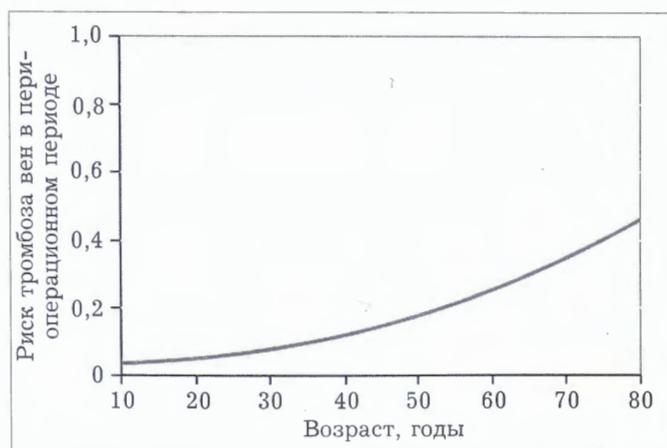
Многофакторный регрессионный анализ, исключающий ошибку, связанную с взаимным влиянием факторов друг на друга или воздействием третьих факторов, показал, что только один предиктор оказался независимым — возраст больного (максимум правдоподобия многофакторной модели $\chi^2=26,6$; $p=0,000$, табл. 2). Изменение значения прогностического признака на одну единицу увеличивает вероятность возникновения тромбоза вен в n раз, равное величине отношения шансов (ОШ). Таким образом, при увеличении возраста на

1 год риск тромбоза возрастал в 1,043 раза (на 4,3%). Результатом регрессионного анализа является расчет оценок коэффициентов регрессии и построение уравнения, служащего математической моделью зависимости тромбоза вен от независимых факторов. Графическое изображение уравнения представлено на рисунке.

Среди пациентов в возрасте 40 лет и старше частота тромбоза была достоверно выше, чем среди более молодых: 24,4% (31/127) против 6,1%

Табл. 2. Однофакторный и многофакторный анализ предикторов тромбоза вен в периоперационном периоде

Признак	Однофакторный анализ, значение p	Многофакторный анализ (модель в целом: $\chi^2=26,6$; $p=0,000$)		
		ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,000	1,043	1,018–1,069	0,000
Масса тела	0,003	—	—	0,203
Индекс массы тела	0,000	—	—	0,651
Метастаз рака почки	0,019	—	—	0,633



Зависимость частоты тромбоза вен в периоперационном периоде от возраста больного (теоретическая кривая, производная модели логистической регрессии, построенной на основе актуальных данных).

Табл. 3. Однофакторный и многофакторный анализ предикторов тромбоза вен до операции

Признак	Однофакторный анализ, значение <i>p</i>	Многофакторный анализ (модель в целом: $\chi^2=29,8$; <i>p</i> =0,000)		
		ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст	0,000	1,069	1,033–1,107	0,000
Масса тела	0,007	–	–	0,181
Индекс массы тела	0,002	–	–	0,765
Патологический перелом	0,000	3,49	1,201–10,143	0,021
Метастаз рака почки	0,009	–	–	0,843

(15/247) (*p*=0,000, ОШ=5; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–9,7).

Тромбоз вен перед операцией. Накануне вмешательства тромбы в венах нижних конечностей были обнаружены в 4,8% (18/374) случаев. Выявлено два независимых фактора, увеличивающих вероятность предоперационного тромбоза вен: возраст больного и наличие патологического перелома (максимум правдоподобия многофакторной модели $\chi^2 = 29,8$; *p*=0,000, табл. 3).

Тромбоз вен после операции. После операции венозный тромбоз развился в 7,9% (28/356) случаев. Предикторы послеоперационного тромбоза не удалось выявить ни с помощью однофакторного, ни многофакторного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Независимо от количества присутствующих факторов риска, проведение плановой тромбопрофилактики при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей обязательно [1–7]. Тем не менее понимание преобладающего механизма тромбообразования может оптимизировать срок первоначального назначения антикоагулянта и продолжительность терапии.

Возраст. Была обнаружена четкая зависимость увеличения частоты венозного тромбоза от возраста больного. По данным литературы, риск тромбоза начинает расти после 40 лет [1–3]. Пациенты с опухолями костей, в отличие от ортопедических больных, были в основном лицами молодого возраста — 31 (22; 49) год.

Патологический перелом. Иммобилизация и ограничение движений, связанные с патологическим переломом костей, статистически значимо увеличивали риск предоперационного тромбоза вен.

Масса тела. Ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м²) в некоторых исследованиях служило фактором риска развития венозного тромбоза [1–3]. Однако в нашем исследовании пациенты с опухолями костей были, как правило, с нормальной массой тела или даже несколько истощены, поэтому данный предиктор не мог играть большого значения, хотя и был обнаружен при однофакторном анализе.

Метастаз рака почки. Среди всех видов новообразований только при метастазе рака почки в кости частота тромбоза вен возрастала с 3 до 11%. Несмотря на то что при многофакторном анализе обнаруженное повышение было статистически недостоверным, пациенты с метастатическим поражением костей почечноклеточным раком требуют особого внимания как при удалении такого новообразования (высокий риск значительной/массивной кровопотери [8]), так и при ведении в периоперационном периоде (развитие тромбозов). Метастатическое поражение костей раком почки часто ассоциируется с патологическим переломом [8].

Среди факторов, не повлиявших на развитие тромбоза, следует отметить использование транексамовой кислоты. На фоне введения данного препарата, способствующего снижению кровопотери и частоты переливания аллогенных компонентов крови, риск венозного тромбоза не возрастал, что соответствует данным мета-анализа свыше 250 рандомизированных контролируемых исследований [9]. Проведение полихимиотерапии, использование пневмотурнирника (при эндопротезировании коленного сустава), объем кровопотери, продолжительность операции также не увеличивали риск тромбоза.

Пожалуй, наиболее важным результатом для анестезиолога оказалось отсутствие влияния способа регионарного обезболивания на частоту венозного тромбоза. Учитывая односторонний характер блокады периферических нервов по сравнению с эпидуральной блокадой, было основание полагать, что частота тромбоза при проводниковом обезболивании могла быть выше.

Заключение. Эндопротезирование суставов нижних конечностей у онкологических больных требует обязательного проведения тромбопрофилактики. Наиболее значимым предиктором развития тромбоза вен нижних конечностей при данных вмешательствах является возраст больного. При

наличии патологического перелома костей следует рассматривать возможность назначения антикоагулянтов сразу после поступления пациента в стационар. Выполнение хирургического вмешательства с рутинным использованием транексамовой кислоты, пневмотурникета не увеличивало риск венозного тромбоза. Для обезболивания при данных вмешательствах можно использовать как продленную эпидуральную, так и продленную периферическую блокаду нервов, не опасаясь увеличения риска венозных тромбозов.

Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2012; 1 (63): 1–24 [Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Russian clinical recommendations. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012; 1 (63): 1-24 (in Russian)].
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений. Флебология. 2010; 4 (2): 2–37 [Russian clinical recommendations on diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2010; 4 (2): 2-37 (in Russian)].
3. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных [Электронный ре-
- урс]. Ассоциация флебологов России. Режим доступа: свободный (дата обращения: 31.05.2014). http://www.phlebo-union.ru/db.img/vte_in_oncology_final_04.05.2011.pdf
4. Приказ МЗ РФ № 233 от 09.06.2003 г. об утверждении отраслевого стандарта ОСТ 91500.11.0007-2003: «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» [RF Ministry of Health Order № 233 of 09.06.2003 “Protocol for patient management. Prevention of pulmonary embolism in surgical and other invasive interventions” (in Russian)].
5. Johanson N.A., Lachiewicz P.F., Lieberman J.R., Lotke P.A., Parvizi J., Pellegrini V. et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2009; 17 (3): 183–96.
6. Mont M.A., Jacobs J.J., Boggio L.N., Bozic K.J., Della Valle C.J., Goodman S.B. et al. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2011; 19: 768–76.
7. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutierrez D., Schu nemann H.J. Executive Summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (Suppl. 2): 7S–47S.
8. Anderson M.R., Jeng C.L., Wittig J.C., Rosenblatt M.A. Anesthesia for patients undergoing orthopedic oncologic surgeries. *J. Clin. Anest.* 2010; 22: 565–72.
9. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J., O'Connell D., Stokes B.J., Fergusson D.A., Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 3: CD001886.

Сведения об авторах: Гаряев Р.В. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. отдела анестезиологии и реаниматологии; Рычков И.А. — врач отдела анестезиологии и реаниматологии.

Для контактов: Гаряев Роман Владимирович. 115478, Москва, Каширское ш., д. 24. Тел.: +7 (499) 324-11-14. E-mail: romvga@mail.ru.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет. В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Библиографическое описание книги (после ее названия): город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: авторы; название главы; после точки ставится «В кн.:» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы); название статьи; название журнала; год; после точки с запятой номер журнала (для иностранных журналов том, в скобках номер журнала), после двоеточия цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»); если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»