

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616–006.6–089]:616–005.6–084(043.3) (476)

КАСЮК
Александр Анатольевич

**РИСК РАЗВИТИЯ
И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ
АРТЕРИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2016

Научная работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель: Залуцкий Иосиф Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член – корреспондент НАН Беларуси, директор ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»

Официальные оппоненты: Курчин Вячеслав Петрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник хирургического отдела Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Липай Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится «23» марта 2016 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail: NArtemova@omr.med.by, тел. +375172879561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «___» февраля 2016 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из ведущих причин внезапной смерти пациентов в послеоперационном периоде [Савельев В.С., 1999; Баешко А.А., 2001; Воробей А.В., 2006; Кириенко А.И., 2011; Kakkar A.K., 2009; Sawant S.P. et al., 2012]. Частота развития летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов в 2-7 раз выше, чем у пациентов общехирургического профиля [Kakkar A.K., 2009; Hammond J. et al., 2011; Sawant S.P. et al., 2012; Vitale C. et al., 2015].

Антикоагулянтная профилактика (АКП) является основным методом профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в онкологии [Leonardi M.J. et al., 2007; Lyman G.N., 2011; Gould M.K. et al., 2012]. Однако, единого мнения в отношении ее продолжительности у онкологических пациентов в настоящее время нет. Инструкции по применению антикоагулянтов не содержат отдельных рекомендаций для прооперированных онкологических пациентов, а к группе высокого тромбогенного риска относят пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Методические указания, направленные на профилактику послеоперационных ВТЭО у пациентов общехирургического профиля, содержат рекомендации по длительности введения антикоагулянтов в течение всего периода постельного режима (в среднем 7-10 суток) [Шорох Г.П. и соавт., 1995], до полной активизации пациента (7-10 суток) [Баешко А.А. и соавт., 2003].

Согласно методическим рекомендациям по профилактике ВТЭО у оперированных онкологических пациентов, АКП должна проводиться не менее 2 недель после операции, при этом, если пациент ходит более 3 часов в сутки, антикоагулянт может отменяться раньше [Нодельсон С.Е. и соавт., 1981], 5-7 суток после операции [Винник Ю.А. и соавт., 2001].

Несмотря на широкое использование в клинической практике антикоагулянтов, наличие международных консенсусов, посвященных профилактике ВТЭО, усовершенствование методик диагностики венозного тромбоэмболизма, за последние десятилетия отмечен рост удельного веса ТЭЛА в структуре послеоперационной летальности [Шапошников С.А., 2007; Баешко А.А., 2009; Auer R.C. et al., 2009; Ворожцова И.Н. и соавт., 2011]. Все вышеизложенное, а также сохраняющаяся тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями в большинстве стран мира, в том числе Республике Беларусь [Океанов А.Е. и соавт., 2014], и определяют актуальность данного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена в рамках заданий:

1. «Изучить механизмы нарушений в системе гемостаза и разработать патогенетически обоснованные алгоритмы диагностики, лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных» ГКПНИ «Современные технологии в медицине», № госрегистрации 20052209 (срок выполнения 2005-2007 гг.).

2. «Разработать схемы прогнозирования, профилактики и лечения тромботических и геморрагических осложнений, обусловленных приобретенными нарушениями гемостаза у взрослых и детей с солидными опухолями и лейкозами» ГНТП «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Онкология», № госрегистрации 20080927 (срок выполнения 2008-2010 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность антикоагулянтной профилактики послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии, подтвержденной секционно, в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова за 1992-2011 гг.

2. Установить продолжительность периодов высокого и максимального риска развития летальной тромбоэмболии легочной артерии и факторы, влияющие на риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов.

3. Разработать модель логистической регрессии риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов.

4. Установить факторы, снижающие эффективность антикоагулянтной профилактики, и разработать практические рекомендации по антикоагулянтной профилактике послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов.

Научная новизна

1. Определена минимальная продолжительность антикоагулянтной профилактики послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии.

2. Разработана новая модель логистической регрессии риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов.

3. Выявлены факторы, снижающие эффективность антикоагулянтной профилактики послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии.

4. Разработана новая схема выявления венозных тромбоэмболических осложнений и антикоагулянтной профилактики послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии сохраняет высокое значение в течение 14 суток после оперативного вмешательства, максимальный риск – 7-е сутки.

2. Разработанная новая модель логистической регрессии риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов позволяет правильно классифицировать наличие тромбоэмболии легочной артерии у 86% пациентов обучающей и у 80% экзаменационной выборок. Предикторами развития летальной тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде являются ожирение ($p < 0,001$), удельная доза антикоагулянта, введенного в день операции ($p = 0,041$), осложненное течение послеоперационного периода ($p = 0,002$), длительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики ($p < 0,001$), удельный объем трансфузии свежезамороженной плазмы в послеоперационном периоде ($p = 0,014$).

3. Факторами, снижающими эффективность антикоагулянтной профилактики послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии, являются недостаточная ее продолжительность, введение антикоагулянтов в сниженной дозировке и несоблюдение принципа периоперационного введения антикоагулянтов.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором лично выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обоснована тема исследования, созданы базы данных пациентов на бумажном и электронном носителях. Выполнена обработка первичной медицинской документации, статистическая обработка материала, оформление диссертации, формулировка выводов и практических рекомендаций. Подготовлены публикации по теме диссертации. Постановка цели, задач исследования, положений, выносимых на защиту, интерпретация полученных результатов проведены совместно с научным руководителем.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы результатов исследования доложены и обсуждены на научной сессии БГМУ (г. Минск, 30 января 2008 г.); научной сессии БГМУ (г. Минск, 29 января 2009 г.); научной сессии БГМУ (г. Минск, 28 января 2010 г.); Республиканской научно-практической конференции «Ассоциированные с возрастом заболевания в клинической практике врача» (г. Минск, 1 октября 2010 г.); I Республиканской молодежной научно-практической конференции с международным участием «Научные стремления – 2010» (г. Минск, 1–3 ноября 2010 г.); X международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (г. Витебск, 4–5 ноября 2010 г.); XIV съезде хирургов Республики Беларусь (г. Витебск, 11–12 ноября 2010 г.); III Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (г. Гомель, 28–29 апреля 2011 г.); IV съезде онкологов Республики Беларусь (г. Минск, 3–5 ноября 2011 г.).

Разработанный метод внедрен в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, в Минском городском клиническом, Полоцком и Бобруйском межрайонных онкологических диспансерах. Материалы диссертации используются в лекционных курсах кафедр онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), УО «Гродненский государственный медицинский университет» (ГрГМУ).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ: 6 статей в журналах (5 – включенных в перечень ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, 1 – включенная в перечень российских научных изданий), 22 тезисов конференций (из них 15 международных), 1 утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению. Без соавторов опубликовано 11 научных работ (из них 3 в рецензируемых журналах). Общее число опубликованных авторских листов статей – 2,6.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, содержит 32 рисунка, 42 таблицы, 9 формул. Включает введение, общую характеристику работы, 6 глав с описанием собственных исследований, заключение, 2 приложения. Количество использованных библиографических

источников – 309: 42 – русскоязычных, 238 – англоязычных, 29 – собственных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа включает 4 фрагмента: 1) эпидемиологическое исследование; 2) исследование, направленное на анализ функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА; 3) исследование, направленное на выявление предикторов развития летальной послеоперационной ТЭЛА; 4) исследование, направленное на выявление факторов, снижающих эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов.

Всего в ретроспективное исследование был включен 501 пациент (417 пациентов, включенных в эпидемиологическое исследование, 71 пациент группы контроля, включенный в исследование «случай-контроль», и 13 пациентов, умерших в послеоперационном периоде от ТЭЛА, доказанной на аутопсии, в 2012-2014 гг., которые не вошли в эпидемиологическое исследование).

Общая характеристика пациентов, включенных в эпидемиологическое исследование

В это исследование были включены 417 пациентов, у которых ТЭЛА, согласно заключительному диагнозу, послужила причиной смерти. ТЭЛА была подтверждена секционно у 154 пациентов, умерших в послеоперационном периоде, из них 142 страдало злокачественными новообразованиями.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по анализу функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА

Материалом послужили данные о 100 пациентах со злокачественными новообразованиями, которые были прооперированы в условиях общей анестезии и умерли в послеоперационном периоде от ТЭЛА. У всех пациентов диагноз ТЭЛА был подтвержден на секции.

В анализируемой группе мужчины составили 64%, женщины – 36%. Возраст пациентов варьировал от 42 до 81 года (медиана – 65 лет). Среди пациентов преобладали страдавшие раком легкого (29%) и колоректальным раком (20%). I стадия заболевания была у 10% пациентов, II – у 27%, III – у 39%, IV – у 17%. У 7% пациентов стадия установлена не была. Первичная опухоль была локализована в органах грудной клетки у 36% пациентов, органах брюшной полости – у 26%, малого таза – 25%. У 13% пациентов имелись новообразования неполостной локализации.

Были оценены значения риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА (H) в день операции ($H(0)$), на 7-е, 14-е, 28-е сутки после операции ($H(7)$, $H(14)$, $H(28)$ соответственно), максимальное значение риска (H_{max}), а также сутки послеоперационного периода, на которые риск снижался до 50% от H_{max} ($0,5 H_{max}$).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по выявлению предикторов развития летальной послеоперационной ТЭЛА

В это исследование были включены 142 онкологических пациента. 71 из них были прооперированы и умерли в послеоперационном периоде от ТЭЛА, 71 пациент был выписан из стационара после хирургического лечения без развития венозных тромбоэмболических осложнений. Для определения предикторов развития летальной послеоперационной ТЭЛА для каждого умершего была сформирована пара, сопоставимая по полу, возрасту, диагнозу, стадии болезни, объему операции, из них рак легкого в парном варианте был у 56 пациентов (39,4%), колоректальный рак – 38 (26,8%), рак желудка – 16 (11,3%), рак пищевода – 8 (5,6%), рак предстательной железы – 6 (4,2%), рак тела матки – 6 (4,2%), рак яичников – 6 (4,2%), рак мочевого пузыря – 4 (2,8%), рак почки – 2 (1,2%) соответственно.

Точность классификации случаев ТЭЛА, согласно модели логистической регрессии риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА, была оценена в обучающей (100 пациентов с секционно доказанной ТЭЛА, включенных в исследование по оценке функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА) и экзаменационной (55 пациентов, 42 из которых умерли от послеоперационной ТЭЛА, подтвержденной секционно, были включены в эпидемиологическое исследование и не вошли в состав обучающей выборки, а также 13 пациентов с секционно доказанной послеоперационной ТЭЛА, умерших в 2012-2014 гг.)

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по выявлению факторов, снижающих эффективность антикоагулянтной профилактики послеоперационной ТЭЛА

Анализ АКП был проведен в группе из 155 пациентов с секционно доказанной ТЭЛА. Для определения факторов, снижающих эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА, были проанализированы параметры АКП в группах пациентов, включенных в исследование «случай-контроль».

Статистическая обработка

Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в 2 группах использовался двусторонний тест

Уилкоксона–Манна–Уитни с поправкой на непрерывность. Для расчета выживаемости был использован метод Каплан–Майера. Рассчитывались значения кривой выживаемости, оценивались медиана времени жизни, точечные значения в контрольные сроки, функция риска. Для оценки влияния потенциальных факторов риска на выживаемость пациентов использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Параметр считался значимо влияющим на исход (параметр значимо отличался от нуля), если $p_{\text{алда}} < 0,05$. Значимость модели определялась методом максимального правдоподобия. Для проверки адекватности оценки выживаемости, функции риска был выполнен расчет с применением метода разложения выборок (бутстреп-метода). Для выявления предикторов развития летальной послеоперационной ТЭЛА был использован логистический регрессионный анализ. Статистический анализ данных был выполнен с использованием программы R-system V. 2.8.0 (GPL лицензия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты эпидемиологического исследования

Динамика числа случаев летальной послеоперационной секционно доказанной ТЭЛА в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра за период с 1992 г. по 2011 г. представлена на рисунке 1.

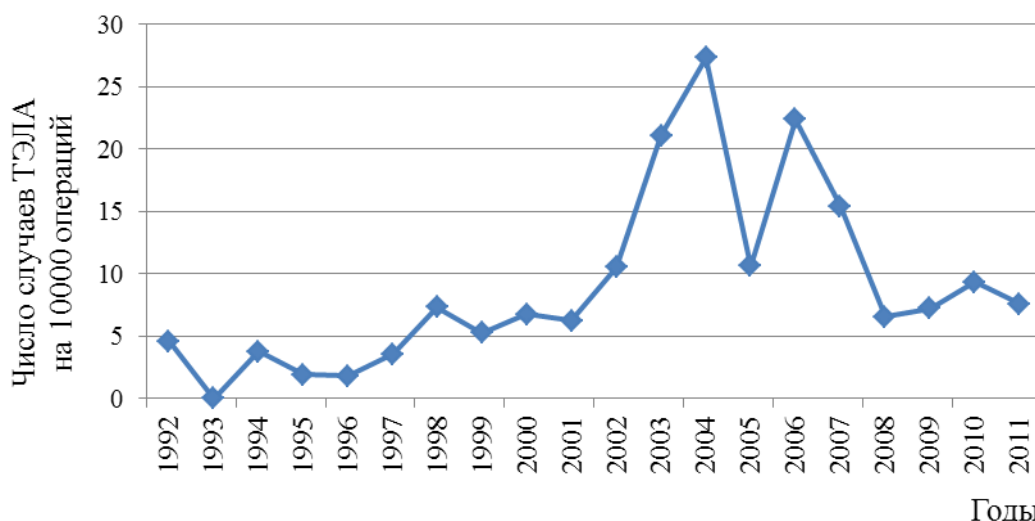


Рисунок 1. – Число случаев летальной секционно верифицированной послеоперационной ТЭЛА на 10000 операций

Как видно из представленного на рисунке 1 графика, динамика летальной послеоперационной ТЭЛА имеет волнообразный характер. Обращает на себя внимание значительный рост числа случаев, начиная с 2002 г. и пиками в 2004 и 2006 гг., с последующим снижением числа случаев с 2007 гг.

Результаты исследования, направленного на оценку риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА

Летальная ТЭЛА развилась в послеоперационном периоде в различные сроки (таблица 1).

Таблица 1. – Сроки возникновения летальной послеоперационной ТЭЛА

| Сроки развития ТЭЛА, сутки | Число пациентов | |
|----------------------------|-----------------|-------|
| | абс. знач. | % |
| 0 – 7 | 57 | 57,0 |
| 8 – 14 | 27 | 27,0 |
| 15 – 21 | 6 | 6,0 |
| 22 – 28 | 3 | 3,0 |
| 29 и больше | 7 | 7,0 |
| Всего | 100 | 100,0 |

Анализ представленных в таблице 1 данных показывает, что в течение 28 суток после операции летальная ТЭЛА развилась у 93% пациентов. При этом максимальное число летальных исходов от ТЭЛА было в течение 1-й недели после операции, минимальное – 4-й недели.

График функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА представлен на рисунке 2.

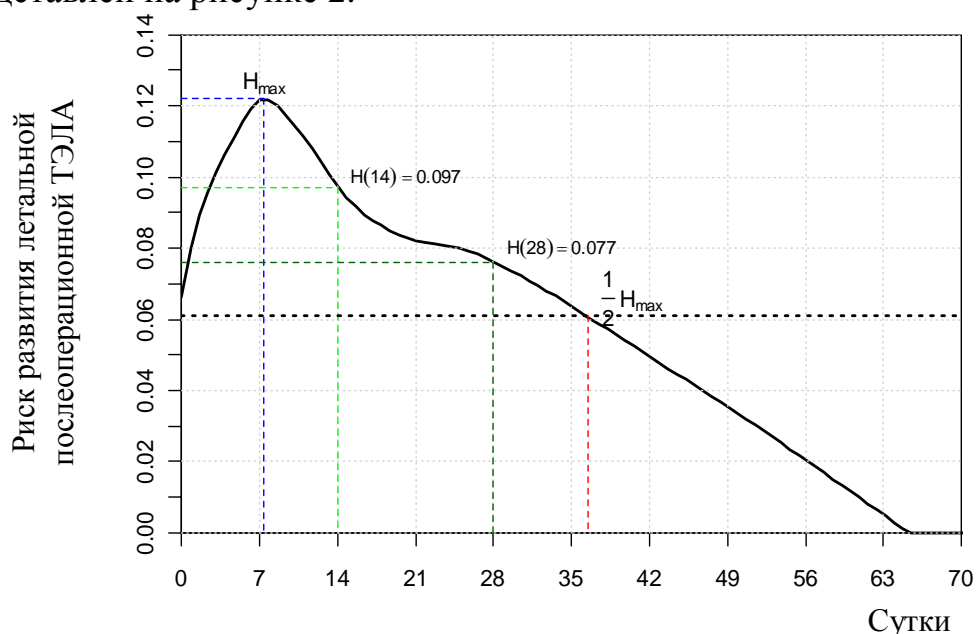


Рисунок 2. – Функция риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА

Как видно из рисунка 2, исходный риск ТЭЛА выше нуля и составляет 0,57 H_{\max} . Сразу после операции риск быстро возрастает и достигает H_{\max}

на 7-е сутки, после чего постепенно снижается. Таким образом, периодом высокого риска летальной послеоперационной ТЭЛА являются первые 14 суток после операции, в течение которых умерли 84% пациентов. При этом периодом максимального риска являются первые 7 дней после операции, когда летальный исход развился у 57% пациентов.

Для определения факторов, влияющих на риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА (выживаемость прооперированных пациентов), был проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. На первом этапе был выполнен однофакторный анализ 66 факторов, потенциально влиявших на риск ТЭЛА, на втором – анализ 26 факторов, влиявших статистически значимо. Предикторы, включенные в итоговую модель, приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Регрессионная модель Кокса

| Предикторы | Параметры модели | | | |
|--|------------------|--------------|--------------|---------------|
| | β | p | ОР | 95% ДИ |
| Мужской пол | 0,331 | 0,149 | 1,393 | [0,888;2,183] |
| Возраст | -0,017 | 0,303 | 0,983 | [0,951;1,016] |
| Локализация опухоли в брюшной полости | 0,569 | 0,051 | 1,767 | [0,998;3,129] |
| Локализация опухоли в малом тазу | 0,143 | 0,603 | 1,154 | [0,673;1,978] |
| Неполостная локализация опухоли | -0,773 | 0,050 | 0,461 | [0,213;1,001] |
| Осложнения в послеоперационном периоде | 0,296 | 0,187 | 1,345 | [0,867;2,086] |
| Длительность послеоперационной АКП | -0,091 | 0,001 | 0,913 | [0,870;0,958] |

Примечание: ОР – относительный риск, АКП – антикоагулянтная профилактика.

Относительный риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА рассчитывается по формуле 1.

$$ОР = 0,331 \times X_1 - 0,017 \times X_2 + 0,569 \times X_3 + 0,143 \times X_4 - 0,773 \times X_5 + \quad (1) \\ + 0,296 \times X_6 - 0,091 \times X_7,$$

где X_1 – пол (мужской – 1, женский – 0); X_2 – возраст, лет; X_3 – локализация опухоли в брюшной полости (1 – да, 0 – нет); X_4 – локализация опухоли в малом тазу (1 – да, 0 – нет); X_5 – неполостная локализация опухоли (да – 1, нет – 0); осложнения в послеоперационном периоде (нет – 1, да – 0); X_7 – продолжительность послеоперационной АКП, сутки.

Для проверки адекватности оценки функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА, с помощью бутстреп-метода из общего количества наблюдений (100), используя генератор псевдослучайных чисел, было сформировано независимо друг от друга 10 выборок по 60 наблюдений в каждой. Для полученных таким образом выборок были оценены функция риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА (рисунок 3).

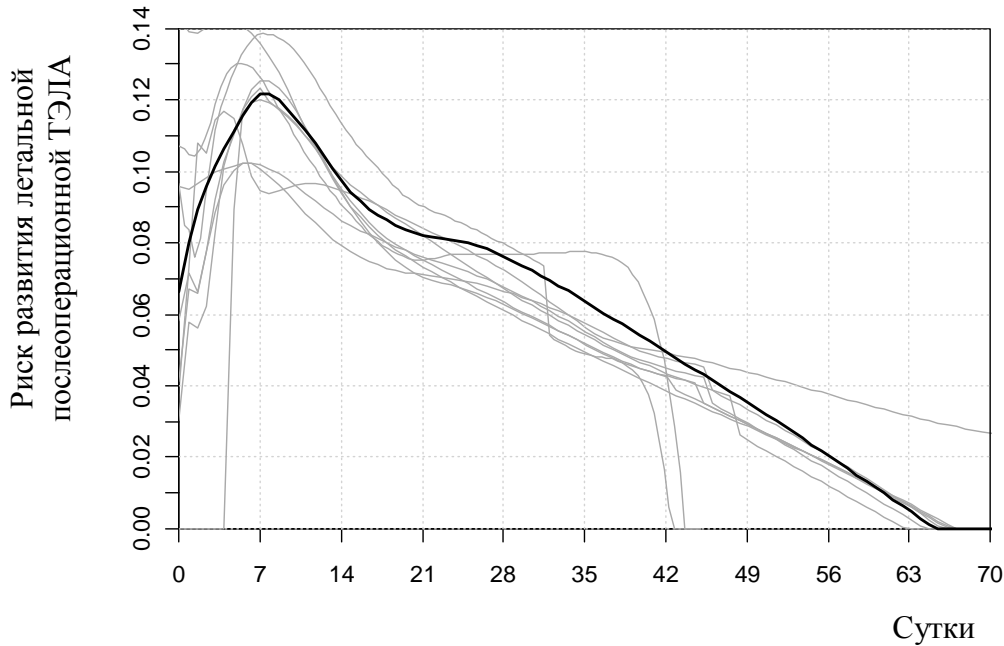


Рисунок 3. – Функция риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА, рассчитанная в 10 выборках, сформированных по бутстреп-методу

Полученные данные свидетельствуют о том, что кривые функции риска, оцененные по бутстреп-методу, в целом, соответствуют исходной кривой.

Результаты исследования по выявлению предикторов развития летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов

На первом этапе анализа было проведено сравнение 35 качественных и 35 количественных переменных в обеих группах. Из 14 показателей, по которым группы значительно отличались, для дальнейшего анализа были отобраны 9 несвязанных: 1) доля пациентов, страдавших ожирением; 2) содержание тромбоцитов до операции; 3) удельная доза антикоагулянта, введенного до операции; 4) удельный объем интраоперационной трансфузии криоплазмы; 5) удельная доза антикоагулянта, введенного в день операции; 6) удельный объем трансфузии эритроцитной массы в послеоперационном периоде; 7) удельный объем трансфузии криоплазмы в послеоперационном периоде; 8) частота осложнений в послеоперационном периоде; 9) продолжительность послеоперационной АКП.

На следующем этапе был проведен логистический регрессионный анализ, целью которого явилось исключение предикторов, вклад которых был не значим, а их исключение приводило к улучшению модели. Параметры итоговой модели представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Результаты логистической регрессии риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА

| Предикторы | Параметры модели | | |
|--|------------------|--------------------|--------|
| | β | стандартная ошибка | p |
| Константа | -3,658 | 0,710 | <0,001 |
| Ожирение | 1,667 | 0,459 | <0,001 |
| Удельная доза антикоагулянта, введенного в день операции | 0,014 | 0,007 | 0,041 |
| Осложненное течение послеоперационного периода | 1,613 | 0,511 | 0,002 |
| Длительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики | 0,184 | 0,049 | <0,001 |
| Удельный объем трансфузии криоплазмы в послеоперационном периоде | -0,230 | 0,094 | 0,014 |

Логистическая регрессия риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА (logit P) рассчитывается по формуле 2.

$$\text{logit } P = - 3,658 + 1,667 \times X1 + 0,014 \times X2 + 1,613 \times X3 + 0,184 \times X4 - 0,230 \times X5, \quad (2)$$

где X1 – ожирение (1 – да, 0 – нет); X2 – удельная доза антикоагулянта, введенного в день операции, МЕ/кг; X3 – осложненное течение послеоперационного периода (1 – да, 0 – нет); X4 – длительность послеоперационной АКП, сутки; X5 – удельный объем трансфузии свежемороженой плазмы в послеоперационном периоде, мл/кг.

Разработанная модель логистической регрессии риска развития ТЭЛА позволила правильно классифицировать наличие летальной послеоперационной ТЭЛА у 86% пациентов обучающей и 80% пациентов экзаменационной выборок.

Результаты исследования, направленного на выявление факторов, снижающих эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА

АКП была проанализирована в группе из 155 пациентов, умерших в послеоперационном периоде от ТЭЛА, подтвержденной секционно.

Всего АКП была проведена у 111 пациентов (71,6%), у 44 (28,4%) ее не было. Из 111 пациентов, которым вводились антикоагулянты, 1 (0,9%) пациент получал НФГ, 110 (99,1%) – НМГ (далтепарин натрия – 60 пациентов (55%), эноксапарин натрия – 20 (18%), надропарин кальция – 30 (27%). В анализируемой группе пациентов, умерших от ТЭЛА, АКП не было до оперативного вмешательства у 66 (42,5%) пациентов, в день операции – у 71 (45,8%), в послеоперационном периоде – у 64 (41,2%) пациентов. Полноценная периоперационная АКП с введением антикоагулянтов до операции, в день операции и в послеоперационном периоде была проведена только у 60 (38,7%) пациентов. Медиана продолжительности периоперационной АКП составила 3 суток, а послеоперационной – 1 сутки.

Для оценки влияния дозы антикоагулянта на риск развития ТЭЛА нами была изучена частота случаев ТЭЛА у пациентов, которые получали НМГ в различной дозировке. В группе из 100 пациентов с секционно доказанной ТЭЛА, включенных в исследование по анализу функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА, 64% пациентов была проведена АКП, у 36% ее не было. Из 100 пациентов для анализа были отобраны 98 (двое не были включены: один из них получал нефракционированный гепарин, а у одного в медицинской карте не было данных о массе тела, ввиду чего нельзя было определить удельную дозу НМГ). Удельная доза антикоагулянта рассчитывалась как отношение абсолютной дозы к массе тела пациента. У тех пациентов, которым АКП не проводилась, доза антикоагулянта считалась 0 МЕ. 10 пациентов из 98, умерших от ТЭЛА (10,2%), получили НМГ в послеоперационном периоде в дозе > 70 МЕ/кг, 88 – в дозе ≤ 70 МЕ/кг (89,8%) или АКП не проводилась. 18 пациентов из 98 (18,4%) получили НМГ в дозе > 60 МЕ/кг, 80 – в дозе ≤ 60 МЕ/кг (81,6%). Таким образом, частота случаев летальной ТЭЛА среди пациентов, которым АКП не проводилась или НМГ вводились в дозе ≤ 70 МЕ/кг, оказалась в 8,8 раз выше, чем у пациентов, получавших НМГ в дозе > 70 МЕ/кг, а в дозе ≤ 60 МЕ/кг – в 4,4 раза выше, чем у пациентов, которым вводились НМГ в дозе > 60 МЕ/кг. Это свидетельствует о том, что удельная доза НМГ, введенного в послеоперационном периоде, влияет на частоту случаев ТЭЛА, а повышение дозы приводит к уменьшению их числа.

Для установления факторов, снижающих эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА, были проанализированы параметры АКП в группах пациентов, включенных в исследование «случай-контроль» (таблица 4).

Таблица 4. – Параметры антикоагулянтной профилактики

| Показатель | Группа | | р |
|--|--------|----------|--------|
| | ТЭЛА | контроль | |
| Доля пациентов без антикоагулянтной профилактики, % | 23,9 | 11,3 | 0,042 |
| Доля пациентов, у которых не было антикоагулянтной профилактики до операции, % | 27,6 | 9,5 | 0,015 |
| Доля пациентов, у которых не было антикоагулянтной профилактики в день операции, % | 18,5 | 3,2 | 0,012 |
| Доля пациентов, у которых не было антикоагулянтной профилактики в послеоперационном периоде, % | 13,0 | 1,6 | 0,024 |
| Доля пациентов, у которых не было периоперационной антикоагулянтной профилактики, % | 46,3 | 11,1 | <0,001 |
| Доля пациентов, у которых была периоперационная антикоагулянтная профилактика с введением антикоагулянта в рекомендуемой профилактической дозировке, % | 37,0 | 79,4 | <0,001 |
| Медиана продолжительности периоперационной АКП | 4 | 9 | <0,001 |
| Медиана продолжительности послеоперационной АКП | 3 | 7 | <0,001 |

Таким образом, факторами, снижающими эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА, являются недостаточная ее продолжительность, введение антикоагулянтов в сниженной дозировке и несоблюдение принципа периоперационной антикоагулянтной профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Анализ числа случаев летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии, подтвержденной на аутопсии, в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова за 20 лет (1992-2011 гг.), показал, что динамика летальной

послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии имеет волнообразный характер. Начиная с 2002 г. отмечен значительный рост числа случаев с пиками в 2004 и 2006 гг., после чего выявлена тенденция к снижению числа летальных исходов [6, 24].

2. Исходное значение риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями выше нуля и составляет 0,57 от H_{max} . Риск развития летальной тромбоэмболии легочной артерии после операции повышается и достигает максимального значения на 7-е сутки, после чего постепенно снижается. Периодом высокого риска развития летальной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов, в течение которого развились 86% случаев, являются первые 14 суток после операции, при этом периодом максимального риска следует считать первые 7 суток, в течение которых имели место 57% случаев. Риск развития летальной тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде наиболее выражен у пациентов, страдающих раком легкого, колоректальным раком, раком желудка, которые составили 57% умерших от тромбоэмболии легочной артерии [1, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 27].

3. Фактором, наиболее влияющим на риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями, является длительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики (ОР=0,913; 95% ДИ 0,870-0,958; $p=0,001$), наименее влияющим – локализация первичной опухоли вне органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (ОР=0,461; 95% ДИ 0,213-1,001; $p=0,050$) [6, 13, 14].

4. Предикторами развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями являются ожирение ($p<0,001$), удельная доза антикоагулянта, введенного в день операции ($p=0,041$), осложненное течение послеоперационного периода ($p=0,002$), длительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики ($p<0,001$), удельный объем трансфузии свежзамороженной плазмы в послеоперационном периоде ($p=0,014$). Разработанная модель логистической регрессии риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии позволила правильно классифицировать наличие тромбоэмболии легочной артерии у 86% пациентов обучающей выборки и у 80% пациентов экзаменационной выборки [5, 21, 22, 23].

5. Частота случаев летальной тромбоэмболии легочной артерии среди пациентов, получивших низкомолекулярные гепарины в дозе ≤ 70 МЕ/кг, оказалась в 8,8 раза выше (89,8%), чем у пациентов, получивших низко-

молекулярные гепарины в дозе > 70 МЕ/кг (11,2%) ($p < 0,001$), а в дозе ≤ 60 МЕ/кг – в 4,4 раза выше (82,6%) по сравнению с пациентами, получившими низкомолекулярные гепарины в дозе > 60 МЕ/кг (18,4%) ($p < 0,001$). Факторами, снижающими эффективность антикоагулянтной профилактики послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии, являются недостаточная ее продолжительность (медиана в основной и контрольной группах периоперационной антикоагулянтной профилактики составила 4 и 9 суток соответственно ($p < 0,001$), а послеоперационной – 3 и 7 суток ($p < 0,001$), введение антикоагулянтов в сниженной дозировке (доля пациентов, у которых антикоагулянты вводились в сниженной дозировке до операции (46,3% и 19,3% соответственно, $p = 0,003$), в день операции (44,4% и 11,2% соответственно, $p < 0,001$), в послеоперационном периоде (24,1% и 9,6% соответственно, $p = 0,046$) и несоблюдение принципа периоперационной тромбoproфилактики (доли пациентов, у которых не было периоперационной антикоагулянтной профилактики, составили 46,3% и 11,1% соответственно, $p < 0,001$) [1, 2, 3, 28].

6. Продолжительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики должна составлять не менее 14 суток с введением антикоагулянтов в рекомендуемой фирмой-производителем дозировке, независимо от сроков активизации пациентов, а при сохранении факторов риска развития венозного тромбоза, ассоциированных с осложненным течением послеоперационного периода, по истечении 14 суток – до их полного устранения [6, 7, 9, 11, 18, 19, 20, 23, 24, 28, 29].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. У всех онкологических пациентов перед планируемым оперативным вмешательством рекомендуется оценивать наличие отягощенного тромботического анамнеза, клинических симптомов патологии венозной системы нижних конечностей и определять уровень Д-димеров [29].

2. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей рекомендуется выполнять перед оперативным вмешательством пациентам: 1) при концентрации Д-димеров $> 1,5$ мкг/мл независимо от наличия клинических признаков венозного тромбоза; 2) при концентрации Д-димеров $\geq 0,5$ мкг/мл и наличии высокой клинической вероятности флелотромбоза (отягощенный тромботический анамнез, наличие клинических симптомов патологии венозной системы нижних конечностей) [29].

3. При выявлении тромбоза глубоких вен нижних конечностей в периоперационном периоде рекомендуется определение маркеров наследственной

тромбофилии и пролонгированное назначение антикоагулянтов в послеоперационном периоде в лечебной дозировке. Продолжительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 3 месяцев при отсутствии тромбофилии, не менее 12 месяцев – при ее наличии, с последующим решением вопроса о продолжении терапии [29].

4. Для снижения риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов со злокачественными новообразованиями рекомендуется минимизация объема интраоперационной кровопотери, эффективная профилактика, своевременное выявление и адекватное лечение послеоперационных осложнений, а также проведение полноценной периоперационной антикоагулянтной профилактики в рекомендуемой фирмой-производителем дозировке не менее 14 суток после операции независимо от сроков активизации пациентов, а при сохранении факторов риска развития венозного тромбоза, ассоциированных с операцией и послеоперационным периодом, по истечении 14 суток – до их полного устранения [3, 5, 7, 9, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 28, 29].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи

1. Касюк, А. А. Госпитальная летальность от тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Касюк // Онколог. журн. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 38–43.
2. Касюк, А. А. Ретроспективный анализ антикоагулянтной профилактики у онкологических пациентов, умерших в послеоперационном периоде от тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Касюк // Новости хирургии. – 2010. – № 1. – С. 75–79.
3. Касюк, А. А. Особенности операции и послеоперационного периода у онкологических пациентов, умерших от тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Касюк // Онколог. журн. – 2010. – № 2. – С. 39–45.
4. Залуцкий, И. В. Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / И. В. Залуцкий, А. А. Касюк, И. С. Прудывус // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 454–457.
5. Касюк, А. А. Клинические предикторы развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк, И. С. Прудывус // Онколог. журн. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 49–54.
6. Касюк, А. А. Оценка риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк, И. С. Прудывус // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 48–51.

Материалы конференций, тезисы докладов

7. Касюк, А. А. Периоперационная антикоагулянтная профилактика у онкологических больных, умерших от тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Касюк, С. В. Остапенко // Молодь – медицині майбутнього: тези доповідей міжнар. наук. конф., Одеса, 24–25 квітня 2008 р. / Одеський медуніверситет. – Одеса, 2008. – С. 282–283.
8. Касюк, А. А. Анализ госпитальной летальности от тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Касюк, А. А. Машевский, В. В. Дмитриев // V съезд онкологов и радиологов СНГ : материалы съезда, Ташкент, 14–16 мая 2008 г. / МЗ Респ. Узбекистан, Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, радиологии, рентгенологии СНГ, РОНЦ РУз, Ассоциация онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. – С. 461.
9. Машевский, А. А. Периоперационная антитромботическая профилактика у онкологических больных. Проблемы, пути решения / А. А. Машевский, В. В. Дмитриев, А. А. Касюк // V съезд онкологов и радиологов

СНГ : материалы съезда, Ташкент, 14–16 мая 2008 г. / МЗ Респ. Узбекистан, Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, радиологии, рентгенологии СНГ, РОНЦ РУз, Ассоциация онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. – С. 462.

10. Касюк, А. А. Сроки развития тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных в послеоперационном периоде / А. А. Касюк // Студенческая мед. наука XXI века : материалы VIII междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 13–14 ноября 2008 г. / МЗ Респ. Беларусь, ВГМУ. – Витебск : ВГМУ, 2008. – С. 90–91.

11. Выявление нарушений в системе гемостаза и профилактика тромбо- тических осложнений у онкологических больных / И. В. Залуцкий, А. А. Машевский, В. И. Прохорова, В. В. Дмитриев, Р. М. Смолякова, С. А. Мавричев, А. А. Касюк, Т. П. Цырусъ, С. В. Франтова, Л. М. Шишло, Н. Н. Колядко // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензир. науч.- практ. ежегодник. Вып. 13 / МЗ Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч. мед. б-ка». – Минск : РНМБ, 2008. – С. 14–15.

12. Касюк, А. А. Риск развития летальной послеоперационной тром- боэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк // В будущее через новые технологии : материалы междунар. онколог. науч.- образ. форума, Москва, 31 мая–2 июня 2010 г. / МЗ Росс. Федерации, ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий». – Москва, 2010. – С. 141.

13. Касюк, А. А. Возраст и риск летальной послеоперационной тром- боэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк // Ассоциированные с возрастом заболевания в клинической практике врача : материалы ежегод. Респ. науч.-практ. конф., Минск, 1 октября 2010 г. / МЗ Респ. Беларусь, БелМАПО ; редкол.: Ю. Е. Демидчик (гл. ред.) [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2010. – С. 50–51.

14. Касюк, А. А. Факторы, влияющие на риск развития летальной после- операционной тромбоэмболии легочной артерии у больных злокаче- ственными новообразованиями / А. А. Касюк // Научные стремления – 2010 : материалы Респ. науч.-практ. молодеж. конф. с междунар. участием, Минск, 1–3 ноября 2010 г. / НАН Беларуси. В 2 ч. Ч. 2; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2010. – С. 557–559.

15. Касюк, А. А. Продолжительность периода высокого риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онко- логических пациентов / А. А. Касюк // Студенческая мед. наука XXI века : материалы X междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 4–5 ноября 2010 г. / МЗ Респ. Беларусь, ВГМУ ; редкол.: А. П. Солодков (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2010. – С. 49–50.

16. Касюк, А. А. Риск летальной тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде у онкологических пациентов / А. А. Касюк // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Респ. Беларусь, Витебск, 11–12 ноября 2010 г. / МЗ Респ. Беларусь, ВГМУ ; редкол.: А. Н. Косинец (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2010. – С. 364.

17. Касюк, А. А. Факторы риска развития летальной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов, ассоциированные с операцией и послеоперационным периодом / А. А. Касюк, И. В. Залуцкий // Проблемы и перспективы развития современной медицины : материалы III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участ., Гомель, 28–29 апреля 2011 г. / МЗ Респ. Беларусь, ГомГМУ ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2011. – С. 23–24.

18. Касюк, А. А. Продолжительность периода высокого риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у больных колоректальным раком / А. А. Машевский, А. А. Касюк, Е. А. Адуцкевич // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы, Одесса, 18–20 мая 2011 г. / МЗ Украины, НАМНУ, Ассоциация колопроктологов Украины, НМУ им. А. А. Богомольца, ОНМедУ; редкол.: М. П. Захараш (гл. ред.) [и др.]. – К.: Имидж Украины, 2011. – С. 155–156.

19. Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов / А. А. Машевский, В. В. Дмитриев, В. И. Прохорова, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич, А. Н. Курченков, Н. Н. Колядко, Л. М. Шишло, Т. П. Цырус, А. А. Касюк, Е. А. Адуцкевич // IV съезд онкологов Респ. Беларусь : материалы съезда, Минск, 3–5 ноября 2011 г. / МЗ Респ. Беларусь, ОО «Белорусское общество онкологов», РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, РНПЦ ДОГ / Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 151.

20. Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений и распознавание геморрагических осложнений при антикоагулянтной профилактике в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов / А. А. Машевский, В. В. Дмитриев, В. И. Прохорова, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич, А. Н. Курченков, Н. Н. Колядко, Л. М. Шишло, Т. П. Цырус, А. А. Касюк // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензир. науч.-практ. ежегодник. Вып. 16 / МЗ Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч. мед. б-ка». – Минск : РНМБ, 2011. – С. 14–15.

21. Касюк, А. А. Риск и предикторы развития летальной тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде у онкологических пациен-

тов / А. А. Касюк // Актуальные вопросы медицинской науки : материалы Всероссийской науч.-практ. конфер. с междунар. участ., посв. 70-летию проф. А. А. Чумакова, Ярославль, 18–20 апреля 2012 г. / МЗ Росс. Федерации, ЯГМА. – Ярославль : ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Индиго», 2012 – С. 200–201.

22. Касюк, А. А. Клинические предикторы развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии : материалы VII регион. конф., посв. памяти акад. РАМН Н. В. Васильева, Томск, 27 апреля 2012 г. / МЗ Росс. Федерации, СибГМУ ; редкол.: Е. Л. Чойнзон (гл. ред.) [и др.]. // Сиб. онкол. журн. (приложение № 1). – 2012. – С. 78–79.

23. Касюк, А. А. Предикторы развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк, А. А. Машевский // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы съезда, Астана, 5–7 сентября 2012 г. / МЗ Респ. Казахстан, Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии стран СНГ, КазНИИОиР ; редкол.: В. Н. Богатырев [и др.]. – Астана, 2012. – С. 523.

24. Касюк, А. А. Эпидемиология летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк, А. А. Машевский, А. Ч. Дубровский // Современные вопросы организации и информатизации здравоохранения : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участ., посвящ. 20-летию Республиканского научно-практического центра медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, 11 октября 2012 г. / МЗ Респ. Беларусь, РНПЦ МТ ; редкол.: М. М. Сачек (гл. ред.) [и др.]. // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения (приложение). – 2012. – С. 36–37.

25. Касюк, А. А. Особенности послеоперационного периода у больных колоректальным раком, умерших от тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Касюк, Г. И. Колядич // Новые технологии в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки, синдрома обструктивной дефекации и рака прямой кишки : материалы VII междунар. конф. «Российская школа колоректальной хирургии», Москва, 30–31 мая 2013 г. / МЗ Росс. Федерации, Первый МГМУ им. И. М. Мечникова, Общество хирургов колопроктологов и гастроэнтерологов, Европейская ассоциация эндоскопических хирургов ; редкол.: П. В. Царьков (гл. ред.) [и др.]. – Москва, 2013. – С. 156.

26. Колядич, Г. И. Продолжительность периода высокого риска развития тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом у оперированных

больных колоректальным раком / Г. И. Колядич, А. А. Касюк // Новые технологии в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки, синдрома обструктивной дефекации и рака прямой кишки : материалы VII междунар. конф. «Российская школа колоректальной хирургии», Москва, 30–31 мая 2013 г. / МЗ Росс. Федерации, Первый МГМУ им. И. М. Мечникова, Общество хирургов колопроктологов и гастроэнтерологов, Европейская ассоциация эндоскопических хирургов ; редкол.: П. В. Царьков (гл. ред.) [и др.]. – Москва, 2013. – С. 163.

27. Касюк, А. А. Использование бутстреп-метода для проверки устойчивости модели оценки риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А. А. Касюк, А. А. Машевский // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участ., Минск, 20 декабря 2013 г. / МЗ Респ. Беларусь, ОО «Белорусское общество онкологов», РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. – Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 30–31.

28. Касюк, А. А. Периоперационная антикоагулянтная профилактика у онкологических пациентов / А. А. Касюк, А. А. Машевский // VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и евразии : материалы съезда, Казань, 16–18 сентября 2014 г. / МЗ Росс. Федерации, МЗ Респ. Татарстан, Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии стран СНГ, Общероссийский союз обществ. объедин. «Ассоциация онкологов России», РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Респ. клин. онкол. диспансер МЗ Респ. Татарстан. – Евразийский онкол. журнал (приложение). – 2014. – Т. 3, № 3. – С. 463–464.

Инструкция по применению

29. Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений и распознавание геморрагических осложнений, обусловленных приобретенными нарушениями гемостаза у онкологических пациентов : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.02.2011. / Респ. науч.-практ. центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, 2011 ; сост.: А. А. Машевский, В. В. Дмитриев, В. И. Прохорова, В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич, А. Н. Курченков, Н. М. Колядко, Л. М. Шишло, Т. П. Цырусъ, Р. М. Смолякова, А. А. Касюк. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. – 17 с.

РЭЗІЮМЭ

Касюк Аляксандр Анатольевіч

Рызыка развіцця і антыкаагулянтная прафілактыка пасляоперацыйнай тромбаэмбаліі лёгачнай артэрыі ў анкалагічных пацыентаў

Ключавыя словы: тромбаэмбалія лёгачнай артэрыі (ТЭЛА), рызыка, пасляоперацыйны перыяд, антыкаагулянтная прафілактыка (АКП).

Мэта даследавання: палепшыць эфектыўнасць АКП пасляоперацыйнай ТЭЛА ў анкалагічных пацыентаў.

Матэрыял і метады даследавання: для аналізу функцыі рызыкі развіцця смяротнай пасляоперацыйнай ТЭЛА дадзеныя аб 100 пацыентах, якія памерлі ў пасляоперацыйным перыядзе ад ТЭЛА, былі апрацаваны з дапамогай рэгрэсійнага аналізу прапарцыйных рызык Коксу. Для выяўлення прэдыктараў развіцця смяротнай пасляоперацыйнай ТЭЛА ў даследаванні «выпадак-кантроль» быў выкарыстаны лагістычны рэгрэсійны аналіз дадзеных аб 142 анкалагічных пацыентах.

Вынікі даследавання і іх навізна: упершыню праведзены аналіз функцыі рызыкі развіцця смяротнай пасляоперацыйнай ТЭЛА ў анкалагічных пацыентаў. Устаноўлена, што максімум рызыкі развіцця ТЭЛА адпавядае 7-м суткам, а працягласць перыяду высокай рызыкі складае 14 сутак пасля аперацыі. Упершыню вызначана, што фактарам, які найбольш уплывае на рызыку развіцця смяротнай пасляоперацыйнай ТЭЛА, з'яўляецца працягласць пасляоперацыйнай АКП ($AP=0,913$; 95% ДІ 0,213–1,001; $p=0,050$), найменш уплывае – лакалізацыя першаснай пухліны па-за органаў грудной клеткі, брушной поласці і малога тазу ($AP=0,461$; 95% ДІ 0,213–1,001; $p=0,050$). Устаноўлена, што прэдыктарамі развіцця смяротнай пасляоперацыйнай ТЭЛА з'яўляюцца атлусценне ($p<0,001$), удзельная доза антыкаагулянта, уведзенага ў дзень аперацыі ($p=0,041$), развіццё ўскладненняў у пасляоперацыйным перыядзе ($p=0,002$), працягласць пасляоперацыйнай АКП ($p<0,001$), удзельны аб'ём трансфузіі свежазамарожанай плазмы ў пасляоперацыйным перыядзе ($p=0,014$). Фактарамі, якія зніжаюць эфектыўнасць АКП пасляоперацыйнай ТЭЛА, з'яўляюцца недастатковая яе працягласць, увядзенне антыкаагулянтаў у зніжаных дозах і невыкананне прынцыпу перыоперацыйнага ўвядзення антыкаагулянтаў.

Ступень выкарыстання: вынікі працы выкарыстоўваюцца ў РНПЦ АМР ім. М. М. Аляксандрава, Мінскім гарадскім клінічным анкалагічным, Полацкім і Бабруйскім міжраённых анкалагічных дыспансэрах, у навучальным працэсе кафедраў анкалогіі ГрДзМУ, БелМАПА.

Галіна ўжывання: анкалогія, хірургія.

РЕЗЮМЕ

Касюк Александр Анатольевич

Риск развития и антикоагулянтная профилактика послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), риск, послеоперационный период, антикоагулянтная профилактика (АКП).

Цель исследования: повысить эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов.

Материал и методы исследования: для оценки функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА данные о 100 онкологических пациентах, умерших после операции от ТЭЛА, были обработаны с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Для определения предикторов развития летальной послеоперационной ТЭЛА в исследовании «случай-контроль» был использован логистический регрессионный анализ данных о 142 онкологических пациентах.

Результаты исследования и их новизна: впервые проведен анализ функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов. Установлено, что максимум риска развития ТЭЛА приходится на 7-е сутки, а продолжительность периода высокого риска составляет 14 суток после операции. Определено, что фактором, наиболее влияющим на риск развития летальной ТЭЛА, является длительность послеоперационной АКП (ОР=0,913; 95% ДИ 0,870–0,958; $p=0,001$), наименее влияющим – локализация первичной опухоли вне органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (ОР=0,461; 95% ДИ 0,213–1,001; $p=0,050$). Установлено, что предикторами развития летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов являются ожирение ($p<0,001$), удельная доза антикоагулянта, введенного в день операции ($p=0,041$), осложненное течение послеоперационного периода ($p=0,002$), длительность послеоперационной АКП ($p<0,001$), удельный объем трансфузии свежезамороженной плазмы в послеоперационном периоде ($p=0,014$). Факторами, снижающими эффективность АКП послеоперационной ТЭЛА, являются недостаточная ее продолжительность, введение антикоагулянтов в сниженных дозировках и несоблюдение принципа периоперационного введения антикоагулянтов.

Степень использования: результаты работы внедрены в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Минском городском клиническом, Полоцком и Бобруйском межрайонных онкологических диспансерах, в учебном процессе кафедр онкологии ГрГМУ, БелМАПО.

Область применения: онкология, хирургия.

SUMMARY

Kasiuk Aliaksandr Anatolyevich

Risk assessment and anticoagulant prevention of postoperative pulmonary thromboembolism in cancer patients

Key words: pulmonary thromboembolism (PTE), risk, postoperative period, anticoagulant prevention (ACP).

Objective of the study: to improve the efficacy of ACP of postoperative lethal PTE in cancer patients.

Materials and methods: to assess the risk function of lethal PTE data on 100 cancer patients, who died from PTE after surgery, were processed using Cox proportional hazards regression. To determine the predictors of lethal postoperative PTE in the study "case-control" was used logistic regression analysis data on 142 cancer patients.

Results of the study and their novelty: the analysis of the hazard function of lethal postoperative PTE in cancer patients was performed for the first time. The maximum of the risk of PTE falls on the 7th day, and the duration of the period of high risk is 14 days after surgery. It was determined that the factor most affecting the risk of lethal PTE, is the duration of postoperative ACP (HR=0.913; 95% CI 0.870–0.958; $p=0.001$), the least affecting – location of primary tumor outside the chest, abdominal cavity and small pelvis organs (HR=0.461; 95% CI 0.213–1.001; $p=0.050$). It was found that obesity ($p<0.001$), the specific dose of anticoagulant, introduced in the day of surgery ($p=0.041$), complicated postoperative course ($p=0.002$), duration of postoperative ACP ($p<0.001$), the specific volume of fresh frozen plasma transfusion in the postoperative period ($p=0.014$) were the predictors of lethal postoperative PTE in cancer patients. Factors that reduce the efficacy of ACP of postoperative PTE are insufficient its duration, the introduction of anticoagulants in reduced doses and noncompliance of the principle of perioperative anticoagulation introduction.

Recommendations for practical use: the results of the thesis study are implemented in N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk City Clinical Oncologic Dispensary, Polotsk and Bobruisk Interdistrict Oncologic Dispensaries, in the curriculum of Oncology Chairs of GrSMU, BelMAPGE.

Field of application: oncology, surgery.