

## Интеграл факторов риска как предиктор развития венозных тромбоэмболических осложнений

В.Е. Баринов<sup>1,3</sup>, В.В. Бояринцев<sup>1</sup>, Е.И. Брехов<sup>2</sup>, К.В. Лобастов<sup>1,3</sup>, И.В. Счастливцев<sup>1,3</sup>, С.Н. Цаплин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) УД Президента РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, <sup>3</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Цель настоящего исследования – выявить суммарную роль предикторов развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов из группы высокого риска на фоне реализации стандартных профилактических протоколов. В исследование было включено 140 пациентов с общехирургической (67 случаев) или нейрохирургической (73 случая) патологией. Всем пациентам выполнялось «большое» оперативное вмешательство продолжительностью от 1 до 8 ч. На фоне стандартных профилактических мероприятий «свежий» венозный тромбоз был зарегистрирован у 39 (27,9%) пациентов. Наиболее значимым предиктором развития послеоперационных венозных тромбозов оказалось суммарное количество традиционных для венозных тромбоэмболических осложнений факторов риска. При анализе обнаружено, что у пациентов с наличием не более 2 факторов риска венозные тромбозы развились лишь в 3,3% случаев, а при наличии 3 и более факторов частота их обнаружения достоверно повышалась в 10 раз – до 34,5%.

**Ключевые слова:** предикторы развития, факторы риска, послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения, венозный тромбоз.

The aim of the present study was to define a summarized role of predictors for postoperative venous thrombosis in patients from the high risk group so as to apply standard prophylactic protocols.

140 patients were taken into the study: 67 with general surgical pathology and 73 with neurosurgical pathology. All patients had a "large" surgical intervention for 1-8 hours.

Under the standard prophylactic measures a "fresh" venous thrombosis was revealed in 39 (27.9%) patients. The most valuable predictor for postoperative venous thrombosis was a summarized number of traditional risk factors for thromboembolytic complications. The analysis performed has revealed that in patients with 2 and less factors the venous thrombosis was met only in 3.3% of cases, while in patients with 3 and more factors it was met much more often up to 10 folds - 34.5%.

**Key words:** predictors, risk factors, postoperative thromboembolytic complications, venous thrombosis

В настоящее время проблема профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включая венозные тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), является крайне актуальной, частота их развития неуклонно увеличивается [12]. Это может быть связано как с недостаточной практической реализацией профилактических подходов, так и с ростом числа пациентов из группы высокого риска развития ВТЭО, у которых традиционные превентивные методики оказываются недостаточно эффективными [1, 4]. В связи с чем изучение суммарной роли предикторов ВТЭО представляется важной задачей.

Цель исследования – изучить суммарную роль предикторов развития послеоперационных ВТЭО у пациентов из группы высокого риска на фоне реализации стандартных профилактических протоколов.

### Материалы и методы

Для достижения указанной цели было проведено проспективное обсервационное клиническое исследование. Критерии включения: возраст старше 40 лет, перенесенное «большое» хирургическое вмешательство, высокий риск ВТЭО в послеоперационном периоде. Критерии исключения: необхо-

димость применения лечебных доз прямых антикоагулянтов, постоянный дооперационный прием антикоагулянтов, коагулопатия, тромбоцитопения, геморрагический синдром (не связанные с ДВС-синдромом), перенесенная парциальная окклюзия нижней полой вены, инфекции мягких тканей нижних конечностей, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9 или более 1,3, летальный исход в течение первых 5 сут наблюдения. Риск ВТЭО стратифицировали в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями...» [3], а под «большим» хирургическим вмешательством понимали оперативное пособие продолжительностью более 60 мин под эндотрахеальным наркозом.

В исследование было включено 140 пациентов: 68 мужчин и 72 женщины в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст –  $62,9 \pm 12,2$  года) с общехирургической (67 случаев) или нейрохирургической (73 случая) патологией (табл. 1). Всем пациентам выполнялось «большое» оперативное вмешательство продолжительностью от 1 до 8 ч (в среднем  $3,0 \pm 1,5$  ч), что представлено в табл. 2.

Перед включением в исследование всем пациентам проводили клинико-инструментальное и лабораторное обследование, ориентированное на активное выявление факторов риска ВТЭО, включая

Таблица 1

Распределение пациентов по характеру основного заболевания

Характер основной патологии	n
Опухоль головного мозга и мозговых оболочек	7
Паренхиматозное внутричерепное кровоизлияние	24
Нетравматическое субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние	23
Травматическое внутричерепное кровоизлияние	19
Гангрена тонкой кишки различной этиологии	12
Разлитой фибринозно-гнойный перитонит различной этиологии	13
Злокачественные новообразования пищеварительного тракта	38
Проникающие ранения органов грудной и брюшной полости	4
Всего ...	140

Таблица 2

Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Характер перенесенного оперативного вмешательства	n
Костно-пластическая трепанация, удаление внутричерепной опухоли	7
Костно-пластическая трепанация, клипирование аневризмы	22
Костно-пластическая или фрезевая трепанация, удаление гематомы	34
Наружное вентрикулярное дренирование	10
Лапаротомия с резекцией отделов пищеварительного тракта	44
Лапаротомия с удалением воспаленного органа	9
Лапаротомия с наложением дигестивного анастомоза	10
Лапаротомия и/или торакотомия, восстановление целостности паренхиматозных органов	4
Всего ...	140

дуплексное ангиосканирование с цветовым картированием кровотока в первые 12 ч после оперативного вмешательства.

При целенаправленном обследовании пациентов была выявлена представленная в табл. 3 распространенность традиционных факторов риска ВТЭО. Всего у больных, помимо перенесенного «большого» оперативного вмешательства, обнаруживали от 1 до 6 дополнительных факторов риска (в среднем  $3,4 \pm 1,1$ ).

У большинства наблюдаемых пациентов имелось сочетание сразу нескольких предрасполагающих к венозному тромбозу факторов, при этом 3 фактора и более отмечалось у 78,6% больных.

Всем пациентам проводили комплексную профилактику ВТЭО, которая включала в себя использование прямых антикоагулянтов и эластичную компрессию. Эластичную компрессию нижних конечностей проводили с использованием госпи-

Таблица 3

Распространенность факторов риска ВТЭО у наблюдаемых пациентов

Фактор риска	Всего	
	n	%
Возраст старше 60 лет	87	62,1
Избыточная масса тела и ожирение	35	25,0
Хронические заболевания вен	34	24,3
Хроническая сердечная недостаточность	17	12,1
Постельный режим более 3 сут	125	89,3
Сепсис	50	35,7
Перенесенные ВТЭО	3	2,1
Онкопатология	44	31,4
Парезы и параличи	61	43,6
Катетеризация общей бедренной вены	16	11,4
Одновременное наличие 3 и более факторов риска	110	78,6

тального противоэмболического трикотажа с давлением 18–21 мм рт.ст. на уровне лодыжки в 45,7% случаев, а у оставшихся 54,3% пациентов применяли компрессионный бандаж из бинтов длиной растяжимости.

Прямые антикоагулянты в стандартных профилактических дозах [гепарин 5000 ЕД п/к 3 раза в день, эноксапарин 40 мг (4000 ЕД) п/к 1 раз в день, надропарин 0,6 мл (5700 ЕД) п/к 1 раз в день] начинали вводить либо с 1-х суток послеоперационного периода (через 6 ч после операции для или в течение 12–24 ч для низкомолекулярного гепарина) в 49,3% случаев (у пациентов преимущественно общехирургического профиля). У 31,4% пациентов первую инъекцию препарата производили на 2–5-е сутки послеоперационного периода в связи с нестабильностью гемостаза в зоне оперативного вмешательства. В отдельных случаях (19,3%) у пациентов имелся крайне высокий риск геморрагических осложнений, что требовало отказа от введения гепаринов на протяжении всего срока наблюдения. Отсроченное введение антикоагулянтов и отсутствие фармакопрофилактики были характерны преимущественно для нейрохирургических больных. В большинстве случаев использовали мини-дозы нефракционированного гепарина (74,3%), реже применяли низкомолекулярный гепарин (25,7%). Следует отметить, что все пациенты были оперированы в экстренном порядке, что препятствовало использованию фармакопрофилактики в предоперационном периоде.

Конечным результатом исследования было наличие или отсутствие эпизода ВТЭО на стационарном этапе лечения. Положительным ре-

результатом считали отсутствие признаков «свежего» венозного тромбоза при ультразвуковом ангиосканировании, отсутствие признаков ТЭЛА при эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии легких, отсутствие признаков ВТЭО при аутопсии у погибших пациентов. Под «свежим» тромбозом понимали поражение новых венозных сегментов у пациентов с выявленным при первичном обследовании тромботическим процессом и любую тромботическую окклюзию у пациентов, не имевших таковой при первичном обследовании.

### Результаты и обсуждение

Острый венозный тромбоз при первичном ангиосканировании был обнаружен у 45 пациентов, из которых в 15 случаях были назначены лечебные дозы прямых антикоагулянтов, а в 5 случаях выявлены противопоказания к фармакотерапии, которые сочетались с высокой опасностью легочной эмболии, что потребовало имплантации кава-фильтра. Эти 20 больных не были включены в исследование в соответствии с критериями исключения. В оставшихся 25 случаях пациенты имели высокий риск геморрагических осложнений и низкий риск легочной эмболии, поэтому были включены в исследование. Им назначали стандартные профилактические дозы гепаринов в сочетании с эластичной компрессией и активным ультразвуковым скринингом.

На фоне проведенных стандартных профилактических мероприятий «свежий» венозный тромбоз был зарегистрирован у 39 пациентов, что составило 27,9% (95% ДИ 20,5–35,3%). Проксимальная тромботическая окклюзия наблюдалась у 12 больных (8,6%; 95% ДИ 3,9–13,2%), а легочная эмболия – в 13 случаях (9,3%; 95% ДИ 4,5–14,1%).

Дистальная тромботическая окклюзия наблюдалась в 77,8% (95% ДИ 66,7–88,9%) случаев. При этом более чем в половине наблюдений регистрировали изолированный тромбоз мышечных вен икры (вен и синусов икроножной и камбаловидной мышц), частота которого составила 55,6% с 95% ДИ 42,3–68,9%. Общая вовлеченность мышечных вен икры в патологический процесс составила 85,1% (95% ДИ 75,6–94,6%).

Проксимальный венозный тромбоз наблюдали у 12 пациентов: в 9 случаях он являлся продолжением тромботического процесса вен голени и в 2 случаях локализовался исключительно в илеофemorальном сегменте. При этом у 8 пациентов он носил окклюзивный характер, у 4 – неокклюзивный, причем в 3 случаях обнаруживалась флотирующая головка тромба протяженностью более 4 см, что потребовало имплантации кава-фильтра в двух случаях и перевязки поверхностной бедренной вены у 1 больного. У 1 пациента «свежий» проксимальный тромбоз был представлен варикотромбофлебитом

ствола БПВ, что потребовало выполнения кроссектомии.

Из 25 пациентов с первично выявленным до начала наблюдения венозным тромбозом, в 10 случаях (40%; 95% ДИ 20,8–59,2%) отмечено появление признаков свежей тромботической окклюзии. У 6 пациентов наблюдали поражение новых, не связанных с первичной локализацией, венозных сегментов (в том числе контралатеральной конечности), у 2 пациентов отметили рост тромбоза в проксимальном направлении, а в 2 случаях наблюдали сочетание нарастания уровня тромбоза с поражением вен противоположной конечности.

Общая летальность в исследуемой группе составила 30,7% (95% ДИ 23,1–38,3%), при этом ТЭЛА-ассоциированная летальность оказалась равна 9,3% (95% ДИ 4,5%–14,1%), а ТЭЛА-неассоциированная – 21,4% (95% ДИ 14,6–28,2%).

Проведен анализ предикторов ВТЭО. Влияние каждого фактора риска на вероятность развития послеоперационного венозного тромбоза, оцененное методом логистического регрессионного анализа, приведено в табл. 4 в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом и его статистической значимостью. Для предикторов, имеющих нулевое или стопроцентное значение частоты ВТ, отношение шансов рассчитывали с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ .

Таким образом, наиболее значимыми предикторами развития послеоперационного венозного тромбоза у указанной категории пациентов явились: суммарное количество дополнительных факторов риска, наличие парезов и параличей, сепсиса, хронической сердечной недостаточности, длительность нахождения в реанимационном отделении, принадлежность к мужскому полу, длительный постельный режим, наличие анамнестических указаний на перенесенные венозные тромбозы, нейрохирургический профиль пациентов и катетеризация бедренной вены. Было выявлено, что наличие активного онкологического процесса снижает риск развития венозного тромбоза на фоне проводимой профилактики. В то же время сроки и характер использования стандартных фармакологических средств профилактики и эластичной компрессии не оказали ожидаемого эффекта.

С использованием всех указанных ранее (табл. 4) предикторов развития послеоперационных ВТЭО методом бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором наиболее значимых факторов риска была сформирована модель прогнозирования развития венозного тромбоза у исследуемых пациентов с предсказательной способностью 80,7% (85,1% позитивного и 69,2% негативного предсказания). Для модели были автоматически определены следующие предикторы: суммарное количество факторов риска, реанимационный койко-день,

Таблица 4

Значимость предикторов развития послеоперационного венозного тромбоза

Предиктор	p	ОШ	95% ДИ
Суммарное количество дополнительных факторов риска	<0,0001	2,899	1,869-4,495
Парезы и параличи	<0,0001	7,527	3,196-17,726
Сепсис	<0,0001	4,615	2,107-10,112
Онкопатология	0,001	0,076	0,017-0,033
Реанимационный койко-день	0,001	1,069	1,029-1,111
Хроническая сердечная недостаточность	0,001	6,220	2,112-18,232
Мужской пол	0,003	3,293	1,498-7,237
Постельный режим более 3 сут	0,011	1,453	1,292-1,636
Анамнез ВТЭО*	0,020	1,083	0,989-1,186
Нейрохирургический профиль	0,035	2,298	1,062-4,973
Катетер в центральной вене нижней конечности	0,042	3,000	1,038-8,667
Хронические заболевания вен	0,124	1,905	0,838-4,329
Характер эластичной компрессии	0,286	0,663	0,312-1,410
Исходная тяжесть состояния, баллы по шкале SAPS	0,293	1,014	0,988-1,040
Исходный тромбоз глубоких вен	0,319	1,594	0,637-3,986
Возраст	0,329	1,016	0,985-1,047
Избыточная масса тела и ожирение	0,447	0,707	0,289-1,728
Характер используемых антикоагулянтов	0,447	0,796	0,442-1,432
Длительность операции	0,770	0,963	0,747-1,241
Наличие фармакопрофилактики	0,943	1,019	0,602-1,726

Примечание. \* ОШ рассчитано методом таблиц сопряженности, p оценено по критерию  $\chi^2$ .

мужской пол и наличие активного онкологического процесса. Характеристика переменных представлена в табл. 5.

Из результатов регрессионного анализа следует, что принадлежность к мужскому полу повышает ве-

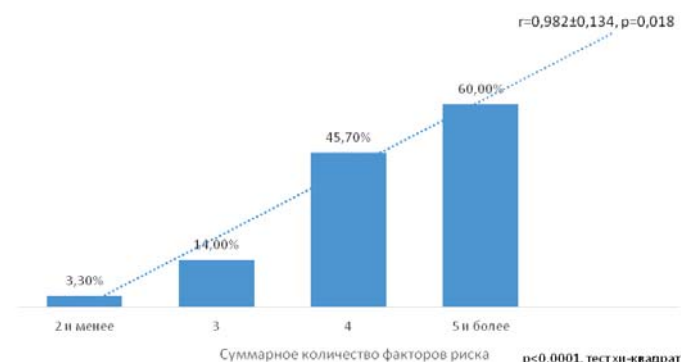


Рис. 1. Взаимосвязь между частотой выявления послеоперационных венозных тромбозов и суммарным количеством факторов риска.

роятность развития венозного тромбоза примерно в 6 раз, каждый дополнительный день, проведенный в ОРИТ, увеличивает риск ВТ примерно в 1,03 раза, а каждое дополнительное предрасполагающее к тромбозу состояние повышает вероятность его развития примерно в 4 раза. В то же время наличие активного онкологического процесса снижает риск развития послеоперационного венозного тромбоза примерно в 8 раз. Между тем следует иметь в виду, что указанные предикторы имеют отношение лишь к данной выборке – стационарным пациентам с высоким риском развития послеоперационных ВТЭО, которым проводится стандартная комплексная профилактика, поэтому они в определенной степени отличаются от традиционных эпидемиологических и популяционных данных.

На основании полученных результатов был проведен более подробный анализ наиболее значимых предикторов венозного тромбоза.

Наиболее значимым предиктором развития послеоперационных венозных тромбозов ( $p<0,0001$ ) у исследуемой группы пациентов оказалось суммарное количество традиционных для ВТЭО факторов риска. Подробная характеристика взаимосвязи между количеством факторов риска и выявлением венозного тромбоза представлена на рисунке. При анализе всей выборки обнаружено, что у пациентов, имевших 2 фактора риска и менее, венозные тромбозы развились лишь в 3,3% (95% ДИ 1,37–7,7%) случаев, а при наличии 3 и более факторов частота их обнаружения достоверно повышалась в 10 раз – до 34,5% (95% ДИ 27,1–42,7%,  $p<0,001$ ).

Таблица 5

Характеристика переменных уравнения логистической регрессии, описывающего вероятность развития ТГВ у хирургических пациентов из категории высокого риска

Предиктор	B	Стандартная ошибка	p	ОШ	95% ДИ
Мужской пол	1,835	0,578	0,002	6,267	2,017-79,473
Реанимационный койко-день	0,032	0,018	0,072	1,033	0,997-1,069
Суммарное количество факторов риска	1,359	0,295	<0,0001	3,894	2,182-6,949
Онкопатология	-2,063	0,876	0,018	0,127	0,023-0,707

Как видно на рисунке, каждый дополнительный фактор риска прогрессивно увеличивает частоту выявления венозных тромбозов. Наличие 3 факторов увеличивает частоту венозных тромбозов примерно в 4,2 раза, 4 факторов – в 13,8 раза, а 5 и более – в 18 раз. При анализе взаимосвязи была обнаружена очень сильная прямая достоверная корреляция между суммарным количеством факторов риска и частотой развития тромбоза ( $r=0,982\pm 0,134$ ,  $p=0,018$ ) и слабая достоверная прямая корреляция между суммарным количеством факторов риска и общим числом развившихся венозных тромбозов ( $\tau=0,466\pm 0,073$ ,  $p<0,0001$ ).

По данным литературы, пациенты с высоким и крайне высоким риском венозных тромбозов составляют до 41% популяции хирургического стационара [6]. Между тем категория высокого риска весьма неоднородная. В соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями...» [3] к этой группе относятся все пациенты старше 60 лет, перенесшие большое хирургическое вмешательство, а также пациенты в возрасте 40–60 лет с дополнительными факторами риска после аналогичной операции. Между тем риск венозных тромбозов у пациента 61 года после открытой холецистэктомии продолжительностью 65 мин и пациента 78 лет с внутрискраниальным кровоизлиянием, перенесшего интракраниальное вмешательство длительностью более 5 ч, находящегося 5 дней в отделении реанимации в бессознательном состоянии на аппарате ИВЛ и имеющего паралич нижних конечностей, в реальности не может быть одинаковым. Именно поэтому вопрос индивидуальной стратификации риска развития ВТЭО на протяжении многих лет остается актуальной проблемой.

Учет интеграла факторов риска у конкретного пациента является краеугольным камнем индивидуальной модели оценки вероятности развития венозного тромбоза. В нашей работе выявлен кумулятивный эффект нескольких предрасполагающих состояний, увеличивающих частоту выявления венозных тромбозов, что совпадает с ранее опубликованными исследованиями [5, 7, 8, 10, 11, 13]. По нашим данным, каждый дополнительный фактор риска прогрессивно увеличивает частоту выявления венозных тромбозов. Результаты проведенного исследования показали четкую корреляцию между суммарным количеством факторов риска и частотой (абсолютным количеством) венозных тромбозов.

Известно, что венозный тромбоз в послеоперационном периоде имеет яркие клинические проявления лишь в 10% случаев, а в большинстве случаев течет бессимптомно [2]. Это диктует необходимость применения инструментальных методов его верификации, в том числе в порядке

скрининга. Между тем проведенные исследования показывают, что при относительно небольшой частоте развития ВТЭО на фоне проведения профилактических мероприятий рутинное применение трудоемкого и дорогостоящего ангиосканирования нецелесообразно в связи с отсутствием экономических преимуществ [9]. Это обуславливает необходимость четкого выделения подгрупп пациентов, наиболее склонных к развитию ВТЭО, для проведения активного мониторинга состояния венозной системы. Из результатов выполненного исследования следует вывод, что активный инструментальный скрининг показан для подгруппы пациентов с крайне высоким риском развития послеоперационных ВТЭО, который верифицируется внутри группы высокого риска при наличии 3 и более индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний, в течение первых 2 нед после операции, особенно в период проведения интенсивной терапии в ОРИТ.

### Заключение

Таким образом, на основании проведенного обсервационного исследования была выявлена частота развития послеоперационных ВТЭО среди группы высокого риска, которая достоверно коррелировала с суммарным количеством индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний.

У пациентов из группы высокого риска, получающих стандартную профилактику, риск ВТЭО значительно повышается при наличии 3 и более индивидуальных факторов риска.

### Литература

1. Баешко А.А., Шорох Г.П., Сысов А.В. Риск и профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей в абдоминальной хирургии. *Вест. хирургии им. Грекова*, 1996, 155:3, 34-39.
2. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьев Т.Б. Венозный тромбоземболизм: лечение и профилактика. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2005. Т. 7. № 1.
3. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений. *Флебология* 2010; 1:2: 5-6.
4. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2007, №2. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/surgery/article/6899>.
5. Abdel-Razeq H., Albadainah F., Hijjawi S., Mansour A., Treish I. Venous thromboembolism (VTE) in hospitalized cancer patients: prophylaxis failure or failure to prophylax. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31(1): 107-12.
6. Anderson F.A. Jr., Zayaruzny M., Heit J.A., Fidan D., Cohen A.T. Estimated annual numbers of US acute-care

hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(9): 777-82.

7. Flordal P.A., Bergqvist D., Burmark U.S., Ljungström K.G., Törngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur. J. Surg.* 1996; 162(10): 783-9.

8. Hanson S.J., Punzalan R.C., Greenup R.A., Liu H., Sato T.T., Havens P.L. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *J. Trauma.* 2010; 68(1): 52-6.

9. Harris L.M., Curl G.R., Booth F.V. et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J. Vasc. Surg.* 1997; 26: 764-769.

10. Mommertz G., Sigala F., Glowka T.R. et al. Differences of venous thromboembolic risks in vascular general and trauma surgery patients. *J. Cardiovasc. Surg.* 2007; 48: 727-733.

11. Nicolaides A.N., Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides A., editor. *Thromboembolism Etiology. Advances in Prevention and Management.* Baltimore, MD: University Park Press; 1975: 193-204.

12. Stein P.D., Matta F., Dalen J.E. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? *Chest.* 2011; 139(6): 1317-21.

13. Wheeler H.B., Anderson F.A. Jr., Cardullo P.A. et al. Suspected deep vein thrombosis. Management by impedance plethysmography. *Arch Surg.* 1982; 117: 1206-1209.

---