

## ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова<sup>1</sup>, компания «ORACLE»<sup>2</sup>, г. Минск

---

*В статье представлены результаты исследования, направленного на оценку риска развития летальной тромбоземболии легочной артерии у онкологических пациентов в послеоперационном периоде. Определены продолжительность периода высокого риска и факторы, влияющие на риск развития летальной послеоперационной тромбоземболии легочной артерии.*

**Ключевые слова:** риск, оценка, тромбоземболия легочной артерии, послеоперационный период.

A.A. Kasyuk, I.S. Prudyvus

## RISK ASSESMENT OF LETHAL POSTOPERATIVE PULMONARY THROMBOEMBOLISM DEVELOPMENT IN CANCER PATIENTS

*the article presents the results of a study to assess the risk of lethal postoperative pulmonary thromboembolism development in cancer patients. Duration of high risk period and factors, affecting on risk of lethal postoperative pulmonary thromboembolism development are determined.*

**Key words:** risk, assessment, pulmonary thromboembolism, postoperative period.

---

От тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) умирает один из 1000 жителей планеты [1]. Тромбоземболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических пациентов [2, 3]. Частота развития послеоперационных венозных тромбоземболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями в 2-4 раза выше по сравнению с контингентом неонкологического профиля [4, 5].

Ряд исследователей считают рак важнейшим приобретенным фактором риска венозного тромбоземболизма (ВТЭ) [6, 7]. Другие находят таковым операцию [8, 9]. Сочетание этих двух ключевых триггеров тромбоза у онкологических пациентов приводит к значительному повышению риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА.

**Цель исследования:** повысить эффективность антикоагулянтной профилактики послеоперационных венозных тромбоземболических осложнений у онкологических пациентов.

**Задачи исследования:** 1) определить продолжительность периода максимального и высокого риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов; 2) установить факторы, оказывающие влияние на риск развития летальной ТЭЛА в послеоперационном периоде; 3) оценить динамику числа случаев летальной послеоперационной ТЭЛА у пациентов злокачественными новообразованиями, которые находились на лечении в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Центре) за 20 лет (с 1992 г. по 2011 г. включительно).

**Материал и методы.** За анализируемый период времени в Центре было выполнено 144099 операций, в послеоперационном периоде умерло 1988 пациента. Всего за 20 лет ТЭЛА послужила причиной летального исхода у 421 пациента. Из них у 142 онкологических пациента ТЭЛА развивалась в послеоперационном периоде и была подтверждена на аутопсии. Для определения факторов, оказывающих

влияние на риск развития летальной ТЭЛА, были подвергнуты анализу данные медицинских карт 100 пациентов. В анализируемой группе мужчины составили 64%, женщины – 36%. Возраст пациентов варьировал от 42 до 81 года (медиана – 65 лет). Преобладали пациенты, страдавшие раком легкого (29%) и колоректальным раком (20%). У 36% пациентов первичная опухоль была локализована в грудной полости, у 25% – в брюшной полости, у 26% – в малом тазу. В 13% случаев была другая локализация первичной опухоли (рак молочной железы – 4 пациентки, рак гортани – 2, рак слизистой дна полости рта – 1, рак полового члена – 1, рак вульвы – 1, глиобластома мозолистого тела – 1, лимфома – 1, цилиндрома трахеи – 1, хондросаркома костей таза – 1).

Для определения факторов, влияющих на сроки жизни умерших от ТЭЛА пациентов и риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА, был использован метод Каплан-Майера. Были рассчитаны значения кривой выживаемости, оценены медиана времени жизни, точечные значения в контрольные сроки, функция риска. Статистический анализ данных был выполнен с использованием программы R-system V. 2.8.0 (GPL – лицензия) [10]. Для проверки адекватности оценки выживаемости, функции риска был выполнен расчет с использованием метода размножения выборок (бутстреп-метод) [11]. Для объективизации оценки динамики летальной послеоперационной ТЭЛА был рассчитан удельный показатель (число случаев ТЭЛА на 10000 операций).

**Результаты и обсуждение.** В течение 28 суток после операции летальная ТЭЛА развилась у 93% пациентов. При этом максимальное число ТЭЛА было в течение 1-й недели после операции, минимальное – 4-й недели (рис. 1).

Как показали проведенные нами исследования, в течение 14 суток после операции летальный исход развился у 84% пациентов, при этом в течение первой недели – 57%

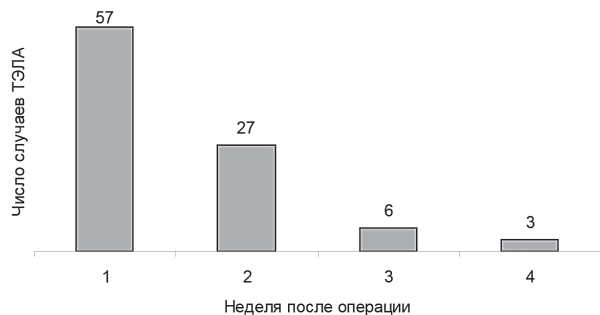


Рис. 1. Число пациентов, умерших от ТЭЛА в течение 28 суток послеоперационного периода.

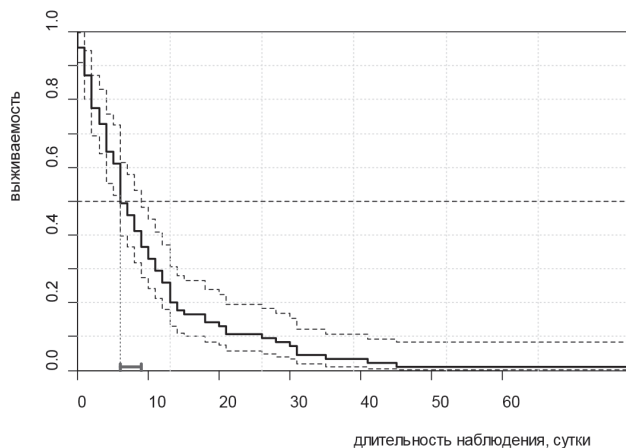


Рис. 2. Сроки жизни пациентов, умерших в послеоперационном периоде от ТЭЛА.

недели. Следовательно, периодом высокого риска развития летальной ТЭЛА являются первые 14 суток послеоперационного периода, максимального – первые 7 суток.

Сроки жизни пациентов до наступления смерти от ТЭЛА представлены на рис. 2.

График функции риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА представлен на рис. 3.

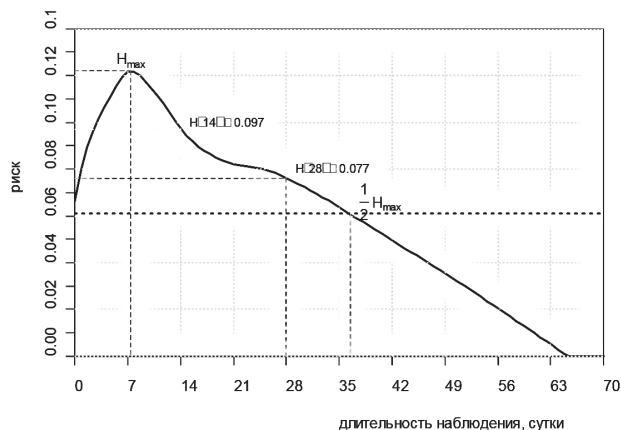


Рис.3. Функция риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА.

Как следует из графика, исходное значение риска развития летальной ТЭЛА  $H(0)$  выше нуля и составляет 0,57 от максимального значения ( $H_{max}$ ). Сразу после операции риск начинает резко повышаться, достигая  $H_{max}$  на 7-е сутки.

Таблица 1. Регрессионная модель Кокса

Предикторы	Параметры модели			
	$\beta$	p	HR	95%-й ДИ
Пол, муж	0,331	0,149	1,393	[0,888 - 2,183]
Возраст	-0,017	0,303	0,983	[0,951 - 1,016]
Полость ОБП	0,569	0,051	1,767	[0,998 - 3,129]
Полость ОМТ	0,143	0,603	1,154	[0,673 - 1,978]
Полость другие	-0,773	<b>0,050</b>	0,461	[0,213 - 1,001]
Осложнения нет	0,296	0,187	1,345	[0,867 - 2,086]
$T_{пост}$	-0,091	<b>0,001</b>	0,913	[0,870 - 0,958]

Примечание:  $T_{пост}$  – длительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики, ОР – относительный риск, ОБП – органы брюшной полости, ОМТ – органы малого таза.

Факторы, влияющие на риск развития летальной ТЭЛА у оперированных пациентов локализованными новообразованиями, представлены в табл. 1.

$$\overline{HR} = \ln \left( \frac{h(t, \vec{X})}{h_0(t)} \right) = \left( \begin{array}{l} 0,331 \times \text{пол} - 0,017 \times \text{возраст} + \\ + 0,569 \times \text{полость ОБП} + 0,143 \times \text{полость ОМТ} - 0,773 \times \text{полость другие} + \\ + 0,296 \times \text{осложнения} - T_{пост} \times 0,091 \end{array} \right)$$

$$S(t, \vec{X}) = S_0(t)^{\exp(\overline{HR})}$$

Формула, описывающая относительный риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА, представлена ниже: где, HR – относительный риск,  $\vec{X}$  – вектор факторов,  $t$  – время,  $S$  – выживаемость, возраст – возраст пациента, пол = {муж. – 1, жен. – 0}, полость ОБП = {локализация опухоли в пределах ОБП – 1, локализация опухоли вне ОБП – 0}, полость ОМТ = {локализация опухоли в пределах полость ОМТ – 1, локализация опухоли вне ОМТ – 0}, полость другие = {локализация опухоли вне ОГК, ОБП, ОМТ – 1, локализация опухоли в пределах ОГК, ОБП, ОМТ – 0}, осложнения = {отсутствие осложнений – 1, наличие осложнений – 0},  $T_{пост}$  – продолжительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики.

Таким образом, согласно нашим данным, на риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов, значимо влияют 2 показателя: локализация опухоли и продолжительность антикоагулянтной профилактики в послеоперационном периоде. При этом локализация злокачественного новообразования вне органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (неполостная локализация) ( $OR = 0,461$ , 95%-й ДИ  $0,213 - 1,001$ ;  $p = 0,005$ ) и увеличение продолжительности послеоперационной антикоагулянтной профилактики ( $OR = 0,913$ , 95%-й ДИ  $0,870 - 0,958$ ;  $p = 0,001$ ) снижают риск развития летальной ТЭЛА в послеоперационном периоде. Возможными причинами влияния локализации новообразования на риск развития ТЭЛА, по нашему мнению, также являются большая продолжительность и степень травматичности операций у пациентов, страдающих новообразованиями полостной локализации, большая частота развития осложнений, большая длительность постельного режима в послеоперационном периоде и более выраженные изменения в системе гемостаза. Учитывая тот факт, что периодом высокого риска развития летальной ТЭЛА, по нашим данным, являются первые 14 суток послеоперационного периода, увеличение длительности введения антикоагулянта приводит к увеличению продолжительности воздействия препарата на систему гемостаза, защищая пациента от развития венозного тромбоза и, в конечном итоге, ТЭЛА.

Для проверки устойчивости полученной модели нами был использован бутстреп-метод. Из общего количества наблюдений (100), используя генератор случайных чисел, было сформировано 10 независимых выборок по 60 наблюдений в каждой. Для полученных таким образом выборок оценивались: выживаемость, функция риска. Результаты представлены на рис.4.

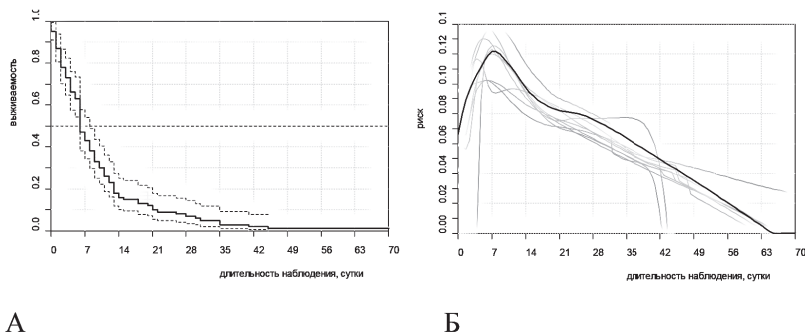


Рис.4. Выживаемость пациентов (А) и функция риска развития летальной послеоперационной ТЭЛА (Б), рассчитанные в 10 выборках.

Примечание: жирная линия – выживаемость (функция риска), оцененные на всей выборке (100 пациентов), пунктирная линия – 95%-й ДИ оценки выживаемости (функции риска), светлые линии – выживаемости (функции риска) 10 групп пациентов.

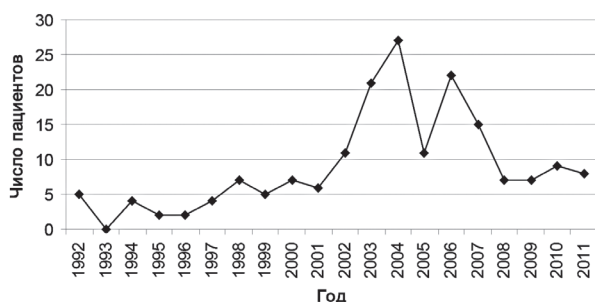


Рис.5. Распределение удельного числа случаев секционно верифицированной летальной послеоперационной ТЭЛА (на 10000 операций).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что кривые выживаемости, оцененные по бутстреп-методу, находятся в пределах полученного ранее доверительного интервала кривой выживаемости. Функции риска имеют аналогичный характер и, в целом, соответствуют исходной кривой.

Согласно результатам патологоанатомического исследования, ТЭЛА была подтверждена на секции у 142 пациентов злокачественными новообразованиями, умерших после операции. Удельное число случаев ТЭЛА представлено на рис. 5.

Значительный рост числа случаев летальной послеоперационной ТЭЛА с 2001 г. послужил основанием для выполнения научно-исследовательских работ по выявлению факторов, влияющих на риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА и разработке оптимальных режимов антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, которые были проведены в Центре в 2005-2007 гг., 2008-2010 гг. Логическим завершением проведенной работы явилась разработка инструкции по применению № 220-1210 «Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений и распознавание геморрагических осложнений, обусловленных приобретенными нарушениями гемостаза у онкологических пациентов», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 11.02.2011 [12].

Широкое внедрение в Центре периоперационной антикоагулянтной профилактики по разработанной схеме [12] привело к снижению числа случаев летальной послеоперационной ТЭЛА у онкологических пациентов, что отражено на рис. 5.

### Выводы

1. Исходное значение риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов злокачественными новообразованиями выше нуля и составляет  $0,57$  от  $N_{max}$ . Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии после операции быстро повышается и достигает максимального значения на 7-е сутки, после чего постепенно снижается.

2. Периодом высокого риска развития летальной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов являются первые 14 суток после операции, при этом периодом максимального риска следует считать первые 7 суток.

3. Факторами, оказывающими значимое влияние на риск развития летальной послеоперационной ТЭЛА (выживаемость оперированных пациентов) у пациентов злокачественными новообразованиями, являются длительность послеоперационной антикоагулянтной профилактики ( $OR = 0,913$ ; 95%-й ДИ  $0,870 - 0,958$ ;  $p = 0,001$ ) и локализация первичной опухоли вне органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза ( $OR = 0,461$ ; 95%-й ДИ  $0,213 - 1,001$ ;  $p = 0,050$ ).

4. Применение разработанной в процессе диссертационного исследования схемы антикоагулянтной профилактики привело к снижению госпитальной летальности от тромбоэмболии легочной артерии в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова вследствие уменьшения числа случаев с 27 на 10000 операций в 2004 г. до 8 на 10000 операций в 2011 г.

## Литература

1. *Bounameaux, H.* Clinical and laboratory diagnosis of deep vein thrombosis: new cost-effective strategies / H. Bounameaux, A. Perrier, P.S. Wells // *Seminars in Vascular Medicine*. – 2001. – Vol. 1. – P. 39–43.

2. *Agnelli, G.* Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. / G. Agnelli // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – P. 210–213.

3. *Outcomes and cost of deep vein thrombosis among patients with cancer / L.S. Elting [et al.] // Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1653–1661.

4. *Kakkar, A.K.* Prevention of venous thromboembolism in cancer patients / A.K. Kakkar, R.C.N. Williamson // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – Vol. 25. – P. 239–243.

5. *Prandoni, P.* Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? / P. Prandoni // *Cancer Treat. Rev.* – 2002. – Vol. 28 (3). – P. 133–136.

6. *Gao, Sh.* Venous thromboembolism and malignancy / Sh. Gao, C. Escalante // *Expert review of anticancer therapy*. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 303–320.

7. *Thromboembolism in cancer patients: pathogenesis and treatment / M. Adess [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/*

*Hemostasis*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 254–266.

8. *Martinelli, I.* Risk factors in venous thromboembolism / I. Martinelli // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 395–403.

9. *Risk factors for venous thromboembolism in general surgical patients / Ph. Vaughan [et al.] // I.M.A.J.* – 2002. – Vol. 4. – P. 1037–1039.

10. *Virasakdi Chongsuvivatwong, Analysis of Epidemiological Data Using R and Epicalc.* – Prince of Songkla University, Thailand, 2007. – 328 p.

11. *Эфрон, Б.* Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б. Эфрон. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 263 с.

12. *Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений и распознавание геморрагических осложнений, обусловленных приобретенными нарушениями гемостаза у онкологических пациентов / А.А. Машевский, В.В. Дмитриев, В.И. Прохорова, В.Т. Кохнюк, Г.И. Колядич, А.Н. Курченко, Н.Н. Колядко, Л.М. Шишло, Т.П. Цырус, Р.М. Смолякова, А.А. Касюк // Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.02.2011, регистрационный № 220–1210.* – Минск, 2011. – 17 с.

Поступила 7.10.2013 г.