

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПЛАНОВОЙ ОНКОХИРУРГИИ

В.Э.Хороненко^{1,2}, В.И.Чиссов^{1,2}, П.А.Суворин¹, Д.С.Баскаков¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме профилактики периоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных. В работе обозначены причины возникновения тромбоза у этой категории пациентов, детально описаны основные и дополнительные факторы риска развития ВТЭО. Приведены результаты исследований о влиянии морфологических характеристик опухоли, стадии и локализации опухолевого процесса на риск развития ВТЭО. Отмечено, что, наряду с вероятностью тромбозов, у онкологических пациентов на этапах хирургического лечения существует альтернативный фактор риска – кровотечение. Частота геморрагических осложнений и их опасность возрастают при наличии распада опухоли, ее близости к магистральным сосудам, обширности хирургической агрессии, а также на фоне введения антикоагулянтов. Описаны подходы к выбору оптимального способа специфической или неспецифической профилактики ВТЭО в зависимости от характера и объема предстоящей операции, предполагаемой кровопотери и сроков реабилитации пациентов. Показаны преимущества низкомолекулярных гепаринов в сравнении с нефракционированным гепарином для профилактики ВТЭО в онкохирургии. В статье отражен многолетний опыт работы сотрудников одного из ведущих онкологических учреждений России – МНИОИ им. П. А. Герцена, коллектив которого принимал активное участие в разработке Российских клинических рекомендаций по профилактике и лечению ВТЭО в онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

тромбоз вен, онкология, онкохирургия, кровотечение, профилактика венозного тромбоза, низкомолекулярные гепарины

Оформление ссылки для цитирования статьи: Хороненко В.Э., Чиссов В.И., Суворин П.А., Баскаков Д.С. Периоперационная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(4): 61-69. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-7

Для корреспонденции

Хороненко Виктория Эдуардовна, д.м.н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации «МНИОИ им. П.А.Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: khoronenko_mnoi@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Заслуженному деятелю науки, профессору Осиповой Надежде Анатольевне, принимавшей активное участие в разработке клинических рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, которые легли в основу содержания статьи.

Статья поступила 27.09.2016 г., принята к печати 01.12.2016 г.

PERIOPERATIVE PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ROUTINE ONCOSURGERY

V.E.Khoronenko^{1,2}, V.I.Chissov^{1,2}, P.A.Suvorin¹, D.S.Baskakov¹

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University, 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

The article is devoted the problem of prevention of perioperative venous thromboembolic complications (VTEC) in cancer patients. The study identifies the causes of thrombosis in this category of patients and describes in details the major and minor risk factors for the development of VTEC. The results of studies on the influence of the morphological characteristics of the tumor, the stage and location of tumor on the risk of development of VTEC are performed. It is noted that along with the likelihood of thrombosis, cancer patients at the stages of surgical treatment there is an alternative risk factor – bleeding. The frequency of hemorrhagic complications and their risk increases in the presence of disintegration of the tumor, its proximity to the main vessels, extent of surgical aggression, as well as due to the introduction of anticoagulants. The approaches to the selection of the optimal method is specific or nonspecific prevention of VTEC depending on the nature and volume of the intervention, estimated blood loss and patients' rehabilitation time are described. We show the advantages of low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the prevention of VTEC in Oncology. The article presents long-term experience of employees of one of the leading cancer institutions in Russia – P. Hertsen MORI, whose team took an active part in the development of Russian clinical guidelines for the prevention and treatment of VTEC in Oncology.

KEYWORDS:

venous thrombosis, oncology, oncosurgery, bleeding, prophylaxis of venous thrombosis, low molecular weight heparins

For citation: Khoronenko V.E., Chissov V.I., Suvorin P.A., Baskakov D.S. Perioperative prophylaxis of venous thromboembolism in routine oncosurgery. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(4): 61-69. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-7

For correspondence:

Victoria E. Khoronenko, MD, head of the Department of anesthesiology and intensive care, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, associate Professor of department of anesthesiology and intensive care, The First Sechenov Moscow State Medical University
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: khoronenko_mnoi@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Honored worker of science, Professor Osipova Nadezhda Anatolevna, who took an active part in the development of clinical guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients, which formed the basis of the content of the article.

The article was received 27.09.2016, accepted for publication 01.12.2016

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) у онкологических больных развиваются в 5 и рецидивируют в 2 раза чаще, чем в общей популяции, являясь второй по частоте причиной смерти у этой категории пациентов [1]. Частота тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА), по данным разных статистик, составляет от 1 до 5%. Риск фатальной ТЭЛА у перенесших онкологические операции в 3 раза выше, чем при неонкологических операциях аналогичных объемов, но при этом у онкологических больных в 2 раза чаще развиваются геморрагические осложнения (ГО) [2]. Это объясняется как более обширными вмешательствами, так и более длительной периоперационной антикоагулянтной терапией у онкологических больных. В связи с этим, наряду с высокой значимостью антитромботической профилактики в онкохирургии, важным аспектом является дифференцированный подход к тактике ее проведения с учетом прогнозируемой кровопотери [3].

Причины более частых ВТЭО в онкологии кроются, прежде всего, в патогенезе самого онкологического процесса, одним из звеньев которого является активация системы гемостаза. Опухолевые клетки экспрессируют тканевые факторы, обладающие прокоагулянтным действием за счет активации факторов X и VII. Этот процесс ассоциирован с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов и увеличением количества микрососудов в ткани опухоли, т.е. с опухолевым ангиогенезом. Среди других патогенетических механизмов высокого тромбогенного потенциала: дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, снижение антитромбогенной активности – как проявления системной воспалительной реакции в ответ на активный опухолевый процесс [1]. Таким образом, развитие злокачественной опухоли может проявляться активацией системы гемостаза даже на ранних стадиях заболевания, которая нарастает по мере ее прогрессирования, создавая угрозу присоединения ВТЭО и преждевременной смерти, чему дополнительно способствуют факторы риска, рассматриваемые ниже.

Специфические для онкологических больных опасности несут в себе опухолевые тромбы, представляющие собой опухолевые массы, распространяющиеся по ходу просвета магистральных вен (почечной, печеночной, нижней полой и др.) с высоким риском эмболизации. Наиболее опасны опухолевые тромбы при местно распространенном раке почки, которые могут исходить из почечной вены в проксимальный отдел нижней полой вены (НПВ) вплоть до правого предсердия с его тампонадой. Опухолевые тромбы в НПВ могут распространяться и в каудальном направлении. В результате сужения просвета НПВ может наступать снижение кровотока по ней, способствующее дополнительному образованию сгустков крови и снижению венозного притока к сердцу с соответствующими гемодинамическими проявлениями. Хирургическое лечение таких пациентов сопряжено, с одной стороны, с крайне высоким риском фрагментации тромба и тампонады сердца и, с другой – массивной кровопотерей, несмотря на использование специальных хирургических технологий. Частота опасных для жизни осложнений во время подобных операций и в послеоперационном периоде достигает 30%, а интра и послеоперационная летальность – 10%, с преобладанием вдвое смертей от массивной кровопотери и/или

продолжающегося кровотечения на фоне развившейся коагулопатии по сравнению со смертью от тромбозмболических осложнений. У выживших после этих тяжелых ситуаций чаще всего развиваются вторичные послеоперационные осложнения (гнояносептические, респираторные, почечная, печеночная, полиорганная недостаточность, обострение сопутствующих заболеваний и др.), требующие длительной комплексной интенсивной терапии, с последующей инвалидизацией пациента [4].

Факторы риска у хирургических онкологических больных можно условно разделить на клинические, не связанные с операцией, прежде всего: возраст >60 лет; наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся сердечнососудистой или дыхательной недостаточностью; ожирение; наличие инфекции, сепсис; состояния, сопровождающиеся вынужденным постельным или сидячим режимом; заболевания вен нижних конечностей, венозный тромбоз и/или ТЭЛА в анамнезе; персистирующий катетер в центральной вене и факторы, связанные с особенностями онкологического процесса, стадией и локализацией опухоли, а также предстоящей операцией [2, 5, 6].

Все виды злокачественных опухолей способствуют активации свертывания крови, хотя механизмы этого процесса могут быть различными: путем выделения опухолевыми клетками прокоагулянтных субстратов, активирующих факторы свертывания (например, аденокарциномы), путем угнетения синтеза протеинов (C, S), обладающих антитромботическими свойствами (например, карцинома печени), или за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ1 β , фактора некроза опухоли альфа – ФНО α), обладающих повреждающим действием на эндотелий сосудов. Возможны и сочетанные прокоагулянтные эффекты опухоли [1, 8].

К наиболее опасным в плане тромбогенного эффекта относятся опухоли поджелудочной железы, желудка, легкого, уrogenитальной зоны, лимфомы, и опасность возрастает на этапах их хирургического и других видов противоопухолевого лечения [6, 8, 9]. С целым комплексом рисков связаны большие ортопедические онкологические операции, сопровождающиеся обширным рассечением тканей, приводящим к избыточному поступлению в кровь тканевого тромбопластина. Локализация опухолевого процесса и оперативного вмешательства в области костей таза и нижних конечностей, в том числе с тотальным эндопротезированием тазобедренного или коленного суставов, сопряжена с длительной иммобилизацией, приводящей к ограничению и замедлению кровотока в конечностях при отсутствии нормального функционирования мышечновенозных механизмов, в норме активизирующих венозный кровоток. Это резко повышает риск венозного тромбоза и ВТЭО, которые могут достигать 80% в случае отсутствия антитромботической профилактики. Тромбоз глубоких вен может быть вызван также сдавлением опухолью магистральных вен и нарушением оттока крови от нижних конечностей. Особенно опасны флотирующие тромбы, связанные с высоким риском ТЭЛА. При этом следует руководствоваться тактикой консервативного или оперативного лечения тромбоза глубоких вен, изложенной в Российских клинических рекомендациях по профилакти-

ке и лечению венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных (РКР) [10]. Значительный риск ВТЭО имеет место у онкохирургических больных с тяжелыми послеоперационными осложнениями, нуждающихся в длительной интенсивной терапии и постельном режиме.

С меньшим риском ВТЭО сопряжены операции небольшого объема по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, молочной железы. Этому способствует ранняя активизация большинства этих пациентов, которые встают на ноги в течение первых послеоперационных суток. Наряду с этим ВТЭО не характерны и для пациентов, перенесших обширные операции по поводу местно распространенных опухолей головы и шеи III–IV стадий и находящихся на более длительном постельном режиме. У этого контингента больных преобладает риск интра и послеоперационных геморрагических осложнений, особенно при вовлечении в опухолевый конгломерат магистральных сосудов шеи, а также при опухолях головного мозга [11, 12].

На риск ВТЭО влияет и стадия онкологического процесса, хотя он существует у любого онкологического пациента даже с начальными стадиями болезни. Это объясняется не только тромбогенным компонентом патогенеза злокачественной опухоли, но и действием многих других предрасполагающих и провоцирующих факторов, связанных с особенностями пациента, оперативным вмешательством, использованием других противоопухолевых методов.

Те или иные признаки активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови выявляются при предоперационном обследовании у 80–85% госпитализированных онкологических больных [13]. Нормокоагуляция, регистрируемая не более чем у 20% госпитализируемых для хирургического лечения онкологических больных, относится к контингенту с опухолями I–II стадий, у части которых, однако, определяется умеренное повышение агрегации тромбоцитов и уровня растворимых фибринмономерных комплексов – маркера внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее частыми проявлениями гиперкоагуляции по внутреннему пути среди всех подлежащих хирургическому лечению онкологических больных являются повышенные уровни фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение агрегации тромбоцитов. Они наиболее значительны у больных раком III–IV стадий и могут расцениваться как предикторы риска ВТЭО [14, 15].

Таким образом, операции малого и среднего объема у больных раком I–II стадий связаны с меньшим риском ВТЭО, чем обширные операции при опухолях III–IV стадий. Последние могут выполняться как при местно распространенных опухолях, так и при опухолях с отдаленными метастазами в органах и тканях вне основного очага (например, рак почки с метастазами в легком, рак предстательной железы с метастазами в костях, рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах средостения и др.). В таких случаях в целях продления жизни больных или в связи с угрозой опасных для жизни осложнений (асфиксия, кровотечение и др.) выполняются расширенные или одномоментные операции (например, пневмонэктомия с лимфаденэктомией, резекцией и пластикой вовлеченной в опухолевый конгломерат части грудной стенки; нефрэк-

томия с парааортальной лимфаденэктомией в сочетании с резекцией пораженной метастазами части легкого, экстирпация прямой кишки в сочетании с резекцией печени или гемигепатэктомией в связи с метастазами и др.). При подобных операциях у онкологических больных с высоким риском ВТЭО возникает альтернативная проблема.

Альтернативный фактор риска при обширных онкологических операциях – большая кровопотеря, которая может превышать 2–3 объема циркулирующей крови (ОЦК) с потерей значительной части естественных факторов свертывания, развитием гемодилюционной коагулопатии на фоне интенсивной инфузионнотрансфузионной терапии и продолжающегося после операции кровотечения. При планировании таких операций приоритетной задачей является тактика своевременного, адекватного и безопасного возмещения прогнозируемой большой кровопотери, а предоперационная антитромботическая профилактика, даже при наличии исходно высокого риска ВТЭО, может способствовать увеличению кровопотери, поэтому на данном этапе нецелесообразна.

Риск развития кровотечения или фактически его признаки у онкологического больного могут выявляться уже на этапе предоперационного обследования и требуют дифференцированного подхода к тактике ведения пациента с учетом генеза геморрагии, локализации ее очага, временного фактора, объема и возможных последствий кровотечения, состояния системы гемостаза.

При интенсивном или профузном кровотечении, обусловленном распадом опухоли или деструкцией крупного сосуда, требуется экстренное хирургическое или, как временная мера, инструментальное вмешательство (эмболизация, эндоскопическая коагуляция сосуда и др.) без дополнительных обследований, с дальнейшей выработкой плановой тактики после дообследования и обязательным дополнительным лабораторным исследованием показателей гемостаза.

Объем кровотечения может быть незначительным (в пределах нескольких миллилитров), но создавать риск тяжелых расстройств, например, риск асфиксии при кровоточащих опухолях гортани, трахеи, бронхов или легкого. Для получения возможности точной предоперационной диагностики и прекращения кровотечения в ряде случаев требуется временная гемостатическая терапия. При этом особую значимость приобретает динамика клинических симптомов в сочетании с показателями коагулограммы или тромбоэластограммы, особенно у больных с высоким риском развития ВТЭО. Целесообразно ускорение оперативного вмешательства и начало антикоагулянтной терапии после операции при отсутствии противопоказаний.

Актуальна и проблема послеоперационных кровотечений, которые по частоте возникновения в большой онкохирургии аналогичны или даже превышают ВТЭО, причем, по данным ряда исследований, развиваются примерно в 2 раза чаще у получающих антикоагулянтную профилактику, чем у не получающих ее [16].

При больших кровопотерях, в том числе у пациентов с высоким риском ВТЭО, на первое место выходят мероприятия по достижению гемостаза – как хирургического, так и по коррекции гемодилюционной коагулопатии, развивающейся на фоне проводимой инфузионнотрансфузион-

ной терапии, в частности, используют ингибиторы фибринолиза (апротинин, транексам). В этих условиях большое значение для оптимизации лечебной тактики имеет мониторинг состояния и соотношения свертывающей и противосвертывающей систем.

Таким образом, при обширных онкологических операциях проблему снижения риска ВТЭО следует рассматривать в тесной связи с параллельно существующим риском высокой кровопотери и послеоперационных кровотечений на фоне больших раневых поверхностей и постгеморрагической коагулопатии.

Необходимость периоперационной профилактики ВТЭО, способы, сроки ее начала, продолжительность, возможные ограничения и противопоказания определяются характером и распространенностью онкологического процесса, видом предстоящего оперативного вмешательства и связанными с ним факторами риска тромбозмимических и геморрагических осложнений, периоперационным применением других видов противоопухолевого лечения (лучевая, фотодинамическая, химиотерапия), способствующих повышению риска ВТЭО, а также общими факторами риска ВТЭО, представленными в РКР (таблица). Риск возрастает у ослабленных, малоподвижных онкологических больных с алиментарной недостаточностью, гиповолемией, дегидратацией.

Целесообразно принимать во внимание соотношение риска ВТЭО и кровотечения.

При малых операциях у больных раком I–II стадий, с быстрой послеоперационной активизацией пациента степень риска ВТЭО и показания к антитромботической терапии могут в большей мере зависеть от наличия или отсутствия других общих факторов риска ВТЭО, не связанных с операцией. При их отсутствии и при восстановлении двигательной активности в течение дня после операции у пациентов молодого и среднего возраста (низкий риск ВТЭО) можно ограничиться механическими способами профилактики (компрессионный трикотаж, пневмокомпрессия). У больных этой группы старше 60 лет и/или имеющих факторы риска ВТЭО следует дополнительно проводить антикоагулянтную профилактику предпочтительно низкомолекулярными гепаринами (НМГ), назначаемыми в соответствии с РКР.

При широко распространенных неполостных операциях среднего объема с локорегионарной лимфаденэктомией у больных раком I–II стадии в возрасте до 60 лет, без дополнительных факторов риска ВТЭО и с переходом к активному режиму в течение 1х суток после операции риск ВТЭО расценивается как умеренный, учитывая более значительную травму тканей, сосудов и роль эндотелиального тромбогенного фактора по сравнению с малыми операциями. К категории умеренного риска ВТЭО следует отнести также больных, которым выполняются малые операции в возрасте старше 60 лет или имеющих другие факторы риска. Этим категориям пациентов показано использование как механических способов, так и антикоагулянтной профилактики низкими дозами нефракционированного гепарина (НФГ) или (предпочтительно) НМГ. Антикоагулянты целесообразно назначать как можно раньше после операции (при условии отсутствия геморрагических проявлений)

и прекращать через семь дней на фоне активного режима больных и при отсутствии признаков венозного тромбоза. При наличии последних выбор антикоагулянта и длительность терапии определяются в соответствии с РКР.

При операциях по поводу опухолей головы и шеи, внутричерепных, челюстнолицевых, орофарингеальных операциях риск ГО преобладает над риском ВТЭО [3]. Возможно продолжающееся кровотечение с образованием опасных для жизни послеоперационных внутричерепных гематом, гематом с угрозой асфиксии. При этих операциях следует использовать механические способы профилактики ВТЭО, а к назначению антикоагулянтов подходить дифференцированно. Их не следует назначать перед операцией, а в послеоперационный период назначать избирательно, с учетом положений РКР о тактике при угрозе кровотечения. При отсутствии существенной интраоперационной кровопотери и послеоперационного кровотечения у пациентов с факторами риска ВТЭО целесообразно назначать антикоагулянт как можно раньше после операции (при уверенности в адекватном гемостазе). В случае большой интраоперационной кровопотери и связанных с ней нарушений коагуляции, антикоагулянтную профилактику не проводят, а при наличии флотирующего тромба в глубоких венах нижних конечностей устанавливают кавафилتر.

Операции с микрохирургической аутопластикой сами по себе предусматривают интра- и послеоперационное использование антикоагулянта, как правило, НФГ и/или антиагрегантных средств в сочетании с гемодилюцией, для профилактики тромбирования сосудистых анастомозов и сохранения жизнеспособности аутооттрансплантата. В связи с этим предоперационная антикоагулянтная профилактика при этих операциях нецелесообразна, кроме случаев ВТЭО в анамнезе и выраженной исходной гиперкоагуляции. После операции тактику следует определять индивидуально в зависимости от данных клиники и мониторинга состояния свертывающей и антисвертывающей систем крови. Механические способы профилактики должны применяться, начиная с предоперационного этапа.

К операциям, связанным с высоким риском ВТЭО и умеренным риском ГО, относится **широкий круг традиционных хирургических и видеоскопических онкологических вмешательств на органах грудной, брюшной полостей и малого таза**, в том числе у больных без дополнительных факторов риска, а также расширенные неполостные операции у больных с III–IV стадиями рака и дополнительными факторами риска. В этих случаях показана медикаментозная профилактика ВТЭО низкими дозами НФГ или НМГ, которая может быть начата перед операцией у больных с дополнительными факторами риска ВТЭО (при отсутствии противопоказаний) или как можно раньше в послеоперационный период. Показано дополнительное использование механических методов.

Длительность лекарственной профилактики должна быть не менее 28 дней у пациентов без послеоперационных осложнений, с восстановившейся к этому этапу двигательной активностью, без клинических признаков венозного тромбоза и признаков активации системы гемостаза по данным коагулограммы или тромбозластограммы (ТЭГ). Антикоагулянтная профилактика должна быть продолже-

Таблица. Подходы к профилактике ВТЭО у плановых онкологических больных [10]
Table. Approaches to prevention of VTEC in planned cancer patients [10]

Характеристика оперативных вмешательств	Дополнительные факторы риска	Риск ВТЭО	Риск ГО	Способы профилактики ВТЭО
Малые операции длительностью до 30 мин у больных раком I–II стадий наружной локализации	Нет	Низкий	Низкий	Ранняя активизация и адекватная гидратация
	Есть	Умеренный	Низкий	1.Ранняя активизация и адекватная гидратация 2.Механические способы профилактики 3.Антикоагулянтная профилактика НМГ
Неполостные операции среднего объема с локорегиональной лимфаденэктомией (типа радикальной резекции или мастэктомии) длительностью до 1 ч	Нет	Низкий	Низкий	1.Ранняя активизация и адекватная гидратация 2.Механические способы профилактики 3.Антикоагулянтная профилактика может не проводиться
	Есть	Умеренный	Низкий	1.Ранняя активизация и адекватная гидратация 2.Механические способы профилактики 3.Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4.Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ или НМГ
Операции при опухолях головы и шеи, челюстно-лицевые, орофарингеальные операции, в т.ч. с микрохирургической аутопластикой раневых поверхностей	Нет	Умеренный	Высокий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции и в 1-е сутки после операции не проводится 4. В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) по показаниям, при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения
	Есть	Высокий	Высокий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) в возможно более ранние сроки при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения
Традиционные онкологические торакальные и абдоминальные операции (пневмонэктомия, лобэктомия, гастрэктомия, экстирпация прямой кишки, гемиколэктомия, нефрэктомия, простат- и цистпростатэктомия с регионарными лимфаденэктомиями, экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника и др.	Независимо	Высокий	Умеренный	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ при отсутствии противопоказаний
Обширные длительные торакоабдоминальные операции с многозональной лимфаденэктомией при раке пищевода с одномоментной пластикой	Независимо	Высокий	Умеренный	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ до полного восстановления длительной активности при отсутствии противопоказаний
Одномоментные операции при раке IV стадии с отдаленными метастазами (нефрэктомия + резекция легкого, экстирпация прямой кишки + резекция печени и др. в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями)			Умеренный/высокий	
Расширенные длительные внутриполостные операции при местно распространенном раке с многозональными лимфаденэктомиями, удалением или резекцией прилежащих органов и тканей (экзентерация малого таза, панкреатодуоденальная резекция, операции при раке почки с опухолевым тромбом в нижней полой вене и др.)	Независимо	Высокий	Высокий	1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ (через инфузомат) или НМГ при отсутствии противопоказаний до полного восстановления двигательной активности
Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием крупных суставов конечностей; межподвздошно-брюшное, межлопаточно-грудное вычленение и др.				

на у пациентов с наличием какого-либо из этих признаков, а также после так называемых циторедуктивных онкологических операций (неполное удаление опухоли или метастазов), а также при развитии послеоперационных осложнений (негеморрагических) и продленном постельном режиме.

Обширные торакоабдоминальные операции при раке пищевода с многозональной лимфаденэктомией и одномоментной пластикой; одномоментные большие операции при раке IV стадии с отдаленными метастазами (например, нефрэктомия + резекция легкого, гемиколэктомия + гемигепатэктомия и др.) в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями; расширенные внутриполостные операции при местно распространенном раке с удалением или резекцией прилежащих органов и тканей сопряжены с очень высоким (преобладающим) риском ВТЭО при умеренном или высоком риске ГО. Антикоагулянтную профилактику низкими дозами НФГ или НМГ целесообразно начинать перед операцией (особенно при дополнительных факторах риска) или как можно раньше после операции при отсутствии противопоказаний. Целесообразно дополнительное использование механических способов профилактики.

Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием тазобедренного, коленного суставов, расширенная резекция костей тазового кольца, межподвздошнобрюшное, межлопаточногрудное вычленение конечностей с лимфаденэктомиями связаны с очень высоким риском ВТЭО и высоким риском ГО, превосходя по этим критериям неонкологические ортопедические операции, имеющие меньшие масштабы повреждения опорнодвигательного аппарата и других тканей. Предоперационная профилактика низкими дозами НМГ показана всем пациентам, имеющим дополнительные факторы риска, и проводится в соответствии с РКР для ортопедического контингента. Она нецелесообразна у пациентов без дополнительных факторов риска ВТЭО, но с особенно высоким риском большой кровопотери (опухолевое поражение костей таза, крестца, связь с крупными сосудами и др.). В этих случаях перед операцией используют только механические способы профилактики, а антикоагулянт в профилактической дозе подключают после операции в как можно более ранние сроки после достижения полного гемостаза и компенсации возможных постгеморрагических нарушений коагуляции.

Операции при раке почки с опухолевым тромбом в НПВ сопряжены с крайне высоким риском как ВТЭО, так и ГО, и их успех зависит от возможности удаления опухолевого тромба при вскрытии просвета НПВ без профузного кровотечения и без дислокации фрагментов тромба в правое предсердие. Для антитромботической профилактики перед этими операциями целесообразно использовать механические способы, а после успешной операции тактика определяется индивидуально в зависимости от объема интраоперационной кровопотери, ее последствий и исходных факторов риска ВТЭО. После состоявшейся операции антикоагулянт в профилактической дозе следует назначать при отсутствии продолжающегося кровотечения и постгеморрагической коагулопатии.

У больных с нарушением функции почек целесообразно назначать НМГ с учетом клиренса креатинина и предпо-

читительно использовать НМГ с низким почечным клиренсом и высокой молекулярной массой, такие как далтепарин. Применение далтепарина натрия не сопровождается биоаккумуляцией и не требует коррекции профилактической дозы [18, 19].

Лабораторный контроль показателей свертывающей системы целесообразно проводить у всех получающих антикоагулянтную профилактику. При использовании нейроаксиальных и проводниковых блокад необходимо принимать во внимание предостережения, направленные на профилактику геморрагических осложнений, связанных с этими инвазивными методами анестезии.

В связи с тем, что при вынужденной пролонгации постельного или малоподвижного режима у части пациентов, несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику, может развиваться бессимптомный венозный тромбоз, следует стремиться к повторному выполнению компрессионного УЗ дуплексного ангиосканирования через 2 и более недель (особенно при развитии тяжелых послеоперационных осложнений) с целью выявления тромбоза и решения вопроса о дальнейшей тактике.

Противопоказаниями к антикоагулянтной профилактике в онкохирургии являются: клинические признаки или угроза развития кровотечения из опухоли или другого источника, лабораторные признаки значительной анемии, особенно продолжающаяся тенденция к снижению гемоглобина и гематокрита, требующие поиска возможного источника кровотечения, гипокоагуляция по данным объективного обследования системы гемостаза, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, предстоящая операция с прогнозируемой массивной кровопотерей.

Антикоагулянтная профилактика может быть начата после устранения указанных нарушений перед операцией или после ее выполнения.

В заключение надо сказать, что проблема профилактики ВТЭО у онкологических больных сохраняет свою актуальность. Наличие онкологического заболевания является одним из наиболее значимых факторов риска их возникновения, и опасность особенно высока при наличии дополнительных предрасполагающих факторов, к которым относятся необходимость в хирургическом вмешательстве, проведении противоопухолевой терапии, интеркуррентные заболевания, ограничение двигательного режима. Большинство онкологических больных нуждаются в специальных вмешательствах, направленных на предупреждение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА.

Риск возникновения ВТЭО в каждом конкретном случае зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию онкологического процесса, особенности противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства и сопутствующую нехирургическую патологию. Кроме того, у многих онкологических больных повышен риск геморрагических осложнений, которые могут оказаться достаточно серьезными и представлять непосредственную угрозу жизни. Этими обстоятельствами определяется выбор способа и продолжительности профилактики ВТЭО.

Список литературы

1. Donnellan E., Kevane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol.* 2014; 21 (3): 134–143. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.21.1864>
2. Prandoni P., Lensing A.W., Piccoli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100 (10): 3484–3488. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
3. Чиссов В.И., Осипова Н.А., Ермолаев П.М., Котин М.Ю., Эльдарханов Д.Р., Хованская Т.П. Тромбозомболические и геморрагические осложнения в онкологической хирургии. *Российский онкологический журнал.* 2011; 1: 26–29.
4. Lardas M., Stewart F., Scrimgeour D., Hofmann F., Marconi L., Dabestani S., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol.* 2016; 70 (2): 265–280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.034>
5. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie.* 2012; 32 (2): 115–125. DOI: <https://doi.org/10.5482/ha-1170>
6. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122 (10): 1712–1723. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
7. Falanga A., Marchetti M., Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2015; 135 Suppl 1: S8–S11. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(15\)50432-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(15)50432-5)
8. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9; 293 (6): 715–722. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
9. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012; 9 (7): e1001275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
10. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. М.: «Планида», 2012. 34 с.
11. Gavriel H., Thompson E., Kleid S., Chan S., Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck.* 2013; 35 (10): 1410–1414. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23158>
12. Clayburgh D.R., Stott W., Cordero T., Park R., Detwiller K., Buniel M., et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139 (11): 1143–1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4911>
13. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4874–4880. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3644>
14. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4839–4847. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3271>
15. Ay C., Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2010; 125 Suppl 2: S12–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(10\)70005-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(10)70005-0)
16. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patient with cancer: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10; 31 (17): 2189–2204. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.1118>
17. Bauersachs R.M. LMWH in cancer patients with renal impairment – better than warfarin? *Thromb Res.* 2016 Apr; 140 Suppl 1: S160–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30116-5)
18. Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Willemin W.A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (4): 552–558. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03292.x>
19. Atiq F., van den Bemt P.M., Leebeek F.W., van Gelder T., Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71 (8): 921–929. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1880-5>
8. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9; 293 (6): 715–722. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
9. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012; 9 (7): e1001275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
10. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных [The Russian clinical practice guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients]. Moscow: "Planida" Publ., 2012. 34 p. (In Russian).
11. Gavriel H., Thompson E., Kleid S., Chan S., Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck.* 2013; 35 (10): 1410–1414. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23158>
12. Clayburgh D.R., Stott W., Cordero T., Park R., Detwiller K., Buniel M., et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139 (11): 1143–1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4911>
13. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4874–4880. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3644>
14. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (29): 4839–4847. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3271>
15. Ay C., Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;

125 Suppl 2: S12–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(10\)70005-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(10)70005-0)

16. Lyman G. H., Khorana A. A., Kuderer N. M., Lee A. Y., Arcelus J. I., Balaban E. P., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patient with cancer: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10; 31 (17): 2189–2204. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.1118>

17. Bauersachs R. M. LMWH in cancer patients with renal impairment – better than warfarin? *Thromb Res*. 2016 Apr; 140 Suppl 1: S160–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30116-5)

18. Schmid P., Brodmann D., Fischer A. G., Willemin W. A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (4): 552–558. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03292.x>

19. Atiq F., van den Bemt P. M., Leebeek F. W., van Gelder T., Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (8): 921–929. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1880-5>

Информация об авторах:

Чиссов Валерий Иванович, академик РАН, д. м. н., профессор, советник «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Суворин Павел Андреевич, младший научный сотрудник отдела анестезиологии и реанимации «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России

Баскаков Данил Сергеевич, к. м. н., старший научный сотрудник отдела анестезиологии и реанимации «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал «НМИРЦ» Минздрава России. E-mail: daniil_bask@mail.ru

Information about authors:

Valeriy I. Chissov, academician of RAS, MD, professor, advisor, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, заведующий кафедрой онкологии The First Sechenov Moscow State Medical University

Pavel A. Suvorin, junior researcher, the Department of anesthesiology and intensive care, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Daniil S. Baskakov, PhD, senior researcher, the Department of anesthesiology and intensive care, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: daniil_bask@mail.ru