

На правах рукописи

САУТИНА ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬЕВНА

**ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ КОМПРЕССИЯ В
КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

3.1.9 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Лаберко Леонид Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Варданян Аршак Варданович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Петриков Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии им. И.И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ОУ АГМУ Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2023 года в «___» часов на заседании Диссертационного совета Д 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>

Автореферат разослан «___»_____2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), объединенные в группу венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), на протяжении многих лет не теряют статус важной медико-социальной проблемы (Стойко, Ю.М. и др. 2007, Кириенко, А.И. 2009, Богачев, В.Ю. и др. 2012, Виноградов, Р.А. и др. 2012, Явелов, И.С. 2012, Ройтман, Е.В. 2013, Савельев, В.С. и др. 2013, Варданян, А.В. и др. 2018). В соответствии с известными эпидемиологическими данными частота развития ВТЭО в западноевропейской и североамериканской популяции достигает 1,0-1,9 случаев на 1000 населения в год, среди которых 0,5-1,2 случая составляет ТГВ, и 0,5-0,7 случаев приходится на ТЭЛА (Nordstrom, M. и др. 1992, Van Beek, E. и др. 1996, Silverstein, M.D. и др. 1998, Oger, E. 2000, White, R.H. 2003, Cushman, M. и др. 2004, Heit, J.A. 2006, Naess, I.A. и др. 2007, Hippisley-Cox, J. и др. 2011). Официальные статистические показатели Российской Федерации несколько превышают среднемировые цифры, демонстрируя стабильную заболеваемость нозологией «флебит и тромбофлебит» на уровне 1,5-1,6 случаев на 1000 населения в год. Одним из наиболее значимых факторов риска развития осложнений является недавнее стационарное лечение, в особенности сопряженное с выполнением большого хирургического вмешательства (Heit, J.A. и др. 2001, Zhan, C. и др. 2003, Stein, P.D. и др. 2005, Spencer, F.A. и др. 2007, Sweetland, S. и др. 2009, Stein, P.D. и др. 2011, Amin, A.N. и др. 2012).

Степень разработанности темы исследования. Залогом успешной профилактики ВТЭО в стационаре служит правильная оценка угрозы их развития, для чего наиболее точным инструментом является шкала Каприни (Bahl, V. и др. 2010, Лобастов, К.В. и др. 2014, Lobastov, K. и др. 2016, Pannucci, C.J. и др. 2017). Последняя позволяет разделить больных на традиционные группы низкого, умеренного и высокого риска развития ВТЭО, предлагая наиболее эффективный превентивный подход для каждой из них (Bahl, V. и др. 2010, Gould, M.K. и др. 2012, Бокерия, Л.А. и др. 2015). Между тем, традиционная группа высокого риска

(5 и более баллов Каприни) не является однородной и внутри нее можно выделить подгруппу чрезвычайно высокого риска (11 и более баллов Каприни), у которой утилизация стандартного превентивного протокола (эластичная компрессия и профилактические дозы антикоагулянтов) оказывается недостаточно эффективной (Lobastov, K. и др. 2016, Lobastov, K. и др. 2019). С целью улучшения результатов лечения названной категории больных было выдвинуто предложение использовать профиль эластичной компрессии с повышенным уровнем давления (Баринов, В.Е. и др. 2014), сочетание фармакопрофилактики и электрической стимуляции мышц голени (Баринов, В.Е. и др. 2013), а также введение увеличенных доз нефракционированного гепарина (Баринов, В.Е. и др. 2013). В то же время метод интермиттирующей пневматической компрессии (ИПК) по своей эффективности не уступает фармакологической профилактике (Но, К.М. и др. 2013), а его комбинация с медикаментозными средствами позволяет дополнительно снизить угрозу развития осложнений (Kakkos, S.K. и др. 2016).

Особый интерес представляют больные, подвергающиеся оперативному лечению злокачественных новообразований, у которых риск развития ВТЭО увеличен в 3-7 раз (Heit, J.A. и др. 2000, Blom, J.W. и др. 2005, Agnelli, G. и др. 2006, Blom, J.W. и др. 2006, Bergqvist, D. 2007, Barsam, S.J. и др. 2013). На фоне применения стандартной профилактики при онкохирургическом вмешательстве средняя частота регистрации осложнений составляет 16% и может достигать 55% (Лобастов, К. и др. 2015). При этом эффективность ИПК в качестве средства монопрофилактики или в составе комплексной превентивной программы не до конца изучена (Но, К.М. и др. 2013, Nagata, C. и др. 2015, Parry, K. и др. 2017).

В отношении колоректального рака в последние годы было продемонстрировано значительное увеличение частоты регистрации онкоассоциированного венозного тромбоза и легочной эмболии (до 8% за 6 месяцев), что позволило пересмотреть классификацию и перенести названную локализацию опухоли в группу высокого риска развития ВТЭО (Pabinger, I. и др. 2018).

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития послеоперационных ВТЭО путем включения в стандартный превентивный протокол метода интермиттирующей пневматической компрессии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность метода интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационного венозного тромбоза и легочной эмболии у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.
2. Оценить безопасность метода интермиттирующей пневматической компрессии у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.
3. Оценить комплаентность пациентов и медицинского персонала к использованию метода интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики ВТЭО.
4. Выработать оптимальный режим применения метода интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики ВТЭО.
5. Оценить отдаленные результаты комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития осложнений.

Научная новизна

Изучена эффективность метода ИПК в составе комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития осложнений в краткосрочном (стационарный этап лечения) и долгосрочном (180 дней после операции) периоде наблюдения.

Изучена безопасность метода ИПК в краткосрочном (стационарный этап лечения) периоде наблюдения.

Разработан режим применения метода ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО, позволяющий добиваться повышенной комплаентности при сохранении высокой эффективности.

Разработан алгоритм периоперационного использования фармако-механической профилактики у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО.

Изучена частота развития симптоматических форм ВТЭО, ВТЭО-ассоциированной и ВТЭО-неассоциированной летальности в долгосрочном периоде наблюдения.

Практическая значимость работы

Применение интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной фармако-механической профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском ВТЭО позволяет снизить частоту развития указанных осложнений не только на стационарном этапе лечения, но и в отдаленном периоде. Это позволяет улучшить качество оказания хирургической и онкологической помощи населению, уменьшить число послеоперационных осложнений, в том числе таких социально значимых последствий ВТЭО, как посттромботическая болезнь и хроническая постэмболическая легочная гипертензия, сократить срок пребывания пациента в стационаре и длительность временной утраты трудоспособности, снизить частоту стойкой утраты трудоспособности, ускорить реабилитацию, повысить качество жизни оперированных больных, а также сократить расходы системы здравоохранения на лечение послеоперационных осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение ИПК в составе комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском осложнений позволяет достоверно снизить угрозу развития послеоперационного бессимптомного венозного тромбоза на стационарном этапе лечения на 95,9% (95% ДИ, 70,3-99,4%) в виде относительного риска и на 22,7% в виде абсолютного

риска. Количество пациентов, которых нужно пролечить для предотвращения одного эпизода бессимптомного венозного тромбоза (NNT), составляет 4,4.

2. Применение ИПК в составе комплексной фармако-механической профилактики ВТЭО увеличивает общий риск развития повреждения кожи и мягких тканей нижних конечностей в 2,3 (95% ДИ, 1,1-4,8) раза преимущественно за счет возникновения кожной гиперемии, которая не требует прекращения использования метода. При этом риск развития более глубоких повреждений (пузырей, эрозий, некрозов и язв), требующих прекращения компрессии и специфического лечения, не увеличивается. Число пациентов, которых нужно пролечить, чтобы вызвать один случай повреждения кожного покрова нижних конечностей (NNH), составляет 9,9.
3. COMPLAINTность к применению ИПК в предложенном режиме (ОРИТ – круглосуточно, профильное отделение – в период нахождения в постели с наличием ночного 6-часового свободного от компрессии интервала) составляет $90,7 \pm 12,0\%$.
4. Инициация применения ИПК в течение 12 часов после операции на фоне предоперационного введения НМГ и интраоперационного использования компрессионного противэмболического трикотажа ассоциируется с высокой эффективностью комбинированного превентивного подхода.
5. Эффективное предотвращение и своевременное выявление бессимптомных венозных тромбозов на стационарном этапе лечения позволяет избежать развития симптоматических эпизодов ВТЭО после выписки из стационара на протяжении последующих 180 дней наблюдения.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы были внедрены в практику отделений хирургического профиля стационарного и амбулаторного звена ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и сотрудников хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» и ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России от 03 февраля 2022 года. Результаты исследований докладывались на конференциях: 2-й Международный Форум Антикоагулянтной Терапии (2018 год, Москва, Россия), 20-й ежегодный съезд Европейского Венозного Форума (2019 год, Цюрих, Швейцария), 33-й ежегодный съезд Американского венозного и лимфатического общества (2019, Финикс, США).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов научных исследований.

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе, систематизации и статистической обработке полученных результатов. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы, трех Глав собственных исследований, Заключение, Выводов, Практических рекомендаций и Списка литературы. Библиография состоит из 39 отечественных и 206 зарубежных источников. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 8 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На клинической базе кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» ДЗМ, в период с февраля 2017 года по октябрь 2018 года проведено открытое

рандомизированное клиническое исследование с оценкой конечной точки эффективности ослепленным экспертом. Протокол исследования и сопутствующие документы были одобрены Локальным Этическим Комитетом РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

В исследование включались пациенты, перенесшие оперативное вмешательство по поводу колоректального рака и относящиеся к группе чрезвычайно высокого риска развития послеоперационных венозных тромбозных осложнений (11 и более баллов Каприни). В зависимости от объема мероприятий по профилактике ВТЭО больные случайным образом распределялись в одну из двух групп: Основную или Контрольную. Пациенты обеих групп использовали противоэмболический госпитальный компрессионный трикотаж и получали инъекции НМГ в стандартных профилактических дозах. В Основной группе дополнительно применялась интермиттирующая пневматическая компрессия в период пребывания в стационаре. Общая продолжительность профилактики ВТЭО составляла 30 дней с момента выполнения оперативного вмешательства, а общий период наблюдения достигал 180 дней.

Критерии включения: возраст старше 40 лет; верифицированный колоректальный рак; выполнение большого хирургического вмешательства; высокий риск развития послеоперационных ВТЭО; наличие 11 и более баллов по шкале Каприни; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: венозный тромбоз, обнаруженный при скрининге; выполненная ранее парциальная окклюзия НПВ (пликация или имплантация кава-фильтра); постоянный прием антикоагулянтов в предоперационном периоде; необходимость назначения антикоагулянтов в отличном от дизайна исследования режиме; коагулопатия и геморрагический диатез, не связанные с ДВС-синдромом; тромбоцитопения; инфекция кожи и мягких тканей нижних конечностей; повреждение кожи и мягких тканей нижних конечностей; ЛПИ < 0,6.

Конечные точки исследования были разработаны отдельно для стационарного и амбулаторного этапов наблюдения за пациентами.

Первичной конечной точкой исследования являлся бессимптомный тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, выявленный с помощью УЗАС в период стационарного лечения пациента.

Вторичные конечные точки исследования на стационарном этапе наблюдения включали: изолированный тромбоз мышечных вен голени; проксимальный ТГВ; симптоматическую ТЭЛА; фатальную ТЭЛА; любой подтверждённый эпизод ВТЭО; летальный исход после операции; повреждение кожи и мягких тканей нижних конечностей; комбинацию большого и небольшого, но клинически значимого кровотечения; комплаентность к применению ИПК.

Вторичные конечные точки исследования на амбулаторном этапе наблюдения через 30 и 180 дней после операции включали: комбинацию симптоматического и бессимптомного тромбоза вен нижних конечностей и симптоматической ТЭЛА; ВТЭО-ассоциированный летальный исход; ВТЭО-неассоциированный летальный исход.

Методы исследования включали скрининговое обследование, оценку риска развития ВТЭО, рандомизацию, методы оценки конечных точек на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения.

Скрининговое обследование выполнялось днем накануне операции при плановом характере госпитализации, непосредственно перед вмешательством или в течение 12 часов после его завершения при экстренной операции и было направлено на определение соответствия пациента критериям отбора. Оно включало в себя стандартное клиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование, анализ доступной медицинской документации) с акцентом на выявление возможных индивидуальных факторов риска ВТЭО.

Оценка риска развития ВТЭО осуществлялась в рамках скрининга и по завершению стационарного периода лечения. Первично пациента стратифицировали в соответствии с Национальными рекомендациями, и в случае определения в группу высокого риска повторно оценивали с помощью шкалы Каприни. При первичном подсчете баллов допускалось включать в исследование пациентов с *предполагаемой* суммой баллов ≥ 11 (но не менее 9 на момент

скрининга). Это допущение было сделано для включения больных с неподтверждёнными сопутствующими заболеваниями (ХЗВ, ХСН, ХОБЛ, воспалительное заболевание толстой кишки, тромбофилия и пр.) и тех, у кого ожидался длительный петельный режим. Окончательный подсчет баллов производился перед выпиской из стационара или после наступления летального исхода с учетом любых вновь возникших состояний и осложнений стационарного лечения, а также за вычетом неподтвержденных ко-морбидностей.

Рандомизация осуществлялась ручным способом на основании номера истории болезни отобранного пациента. Если последняя цифра была четной – то пациент определялся в Основную группу, если нечетной – то в Контрольную группу, если последняя цифра была Ноль – то использовалась предпоследняя цифра. Результаты рандомизации заносились в соответствующий лист и каждому пациенту присваивался уникальный код, содержащий порядковый номер рандомизации, инициалы и год рождения. Оценка первичной конечной точки осуществлялась экспертом, который не имел доступа ни к первичной документации (не знал последнюю цифру номера истории болезни,) ни к листу рандомизации, а идентифицировал пациента только на основании уникального кода (ослепленный эксперт).

Ультразвуковое ангиосканирование выполнялось перед включением пациента в исследование, каждые 3-5 суток стационарного периода лечения, а также через 30 и 180 дней после операции ослепленным экспертом (к.м.н. доцент кафедры Лобастов К.В.). Исследования производились на аппарате Voluson I (General Electric, США) с использованием линейного датчика 5-13 МГц. Обязательному осмотру подлежали все вены голени и бедра. Вены таза и брюшной полости осматривались с помощью абдоминального конвексного датчика 2,5-5 МГц при наличии клинических показаний. Основным критерием проходимости вен бедра и голени служила их полная сжимаемость при компрессии датчиком в В-режиме. Частичная или полная несжимаемость ранее интактного сосуда или полная несжимаемость ранее пораженного сосуда служили основным критерием тромботической окклюзии. Дополнительными критериями

являлись: увеличение диаметра вены в сравнении с прилежащей артерией, наличие внутрисосудистых включений различной степени экзогенности, отсутствие кровотока в режиме цветового картирования (основной критерий для сосудов выше паховой складки), обнаружение ранее не задокументированных признаков посттромботических изменений (при выполнении исследования в отдаленном периоде). В процессе первичного УЗАС в обязательном порядке оценивали и тщательным образом фиксировали любые посттромботические изменения. При повторном УЗАС в период стационарного лечения признаками нового тромботического поражения считали только тотальную повторную окклюзию ранее пораженного венозного сегмента. На амбулаторном этапе через 30 и 180 дней после операции обнаружение любых ранее не задокументированных посттромботических изменений считалось признаком перенесенного тромбоза за период наблюдения.

КТ-ангиопульмонография выполнялась с целью верификации ТЭЛА при наличии мотивированных клинических подозрений (Konstantinides, S.V. и др. 2014) на 6-срезовом компьютерном томографе Somatom Emotion (Siemens, Германия) с использованием стандартных диагностических критериев (Wittram, C. и др. 2004).

Секционное исследование по стандартной методике выполнялось у всех скончавшихся в стационаре пациентов вне зависимости от наличия верифицированного венозного тромбоза или легочной эмболии.

Наблюдение за пациентом в период стационарного лечения включало ежедневное клиническое обследование, акцентированное на выявление симптомов ТПВ, ТГВ, ТЭЛА, кровотечения, повреждения кожи и мягких тканей нижних конечностей, измерение комплаентности при использовании ИПК.

Для определения большого кровотечения пользовались рекомендациями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) (Schulman, S. и др. 2010). Под небольшим, но клинически значимым кровотечением понимали любое кровотечение, не попадающее под критерии большого, но требующее применения специфических средств гемостаза и/или прекращения введения антикоагулянтов.

Под повреждением кожи и мягких тканей понимали появление гиперемии, пузырей, эрозий, некрозов или язв на нижних конечностях в зоне контакта с компрессионным трикотажем или пневматической манжетой, в особенности в области передней поверхности голеностопного сустава.

Комплаентность при использовании ИПК рассчитывалась с помощью специального разработанной Карты регистрации процедуры, куда 5 раз в день заносилась информация о нахождении пациента в постели и наличии у него на ногах работающего аппарата ИПК. COMPLAINTNESS рассчитывалась как отношение общего числа визитов, при которых пациент был обнаружен лежащим в постели, к общему числу визитов, при которых аппарат ИПК функционировал.

Наблюдение за пациентом после выписки из стационара включало УЗАС, и/или клиническое обследование, и/или телефонный звонок через 30 и 180 дней после операции. В случае, если больной к 30-м суткам не был выписан из стационара, результаты наблюдения за ним учитывались при анализе соответствующих конечных точек.

Согласно Национальным рекомендациям пациенты обеих групп получали стандартную профилактику ВТЭО для группы высокого риска, включающую использование госпитального противэмболического трикотажа и введение профилактических доз НМГ. Пациенты Основной группы дополнительно получали интермиттирующую пневматическую компрессию.

Госпитальный противэмболический трикотаж (18-21 мм рт.ст. на уровне лодыжки) использовался в виде чулка, который надевали перед операцией и использовали в круглосуточном режиме в течение всего срока пребывания пациента в стационаре. После выписки рекомендовали продолжить использование эластичной компрессии в период ночного и дневного отдыха в постели на протяжении 30 дней от даты операции.

Фармакологическая профилактика производилась с помощью низкомолекулярного гепарина – эноксапарин (Клексан, Санофи-Авентис, Франция), который вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Первая инъекция выполнялась за 12 часов до операции (накануне вечером в случае планового

вмешательства без повышенного риска кровотечения) или в течение 12 часов после операции (в случае экстренного вмешательства или планового вмешательства с повышенным риском кровотечения). Фармакопрофилактика продолжалась на протяжении всего периода стационарного лечения, но не менее 7 суток. Решение о продленном использовании НМГ на амбулаторном этапе было оставлено за лечащим врачом.

Интермиттирующая пневматическая компрессия проводилась пациентам Основной группы с помощью аппарата «Kendall SCD 700» (Cardinal Health, США) и пневматических манжет выше колена «Kendall SCD Comfort Sleeves» (Cardinal Health, США). Использование ИПК начиналось в течение 12 часов после окончания операции, обычно сразу после транспортировки пациента в ОРИТ, где продолжалось в круглосуточном режиме. После перевода в профильное хирургическое отделение ИПК проводили в период нахождения больного в постели за исключением 6-часового ночного свободного от компрессии интервала с 12 часов ночи до 6 часов утра. Также аппарат отключали и снимали манжеты при любой попытке пациента встать с постели и начать двигаться. ИПК продолжали на протяжении всего периода стационарного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период включения в исследование процедуре скрининга подверглось 408 пациентов. Несоответствие критериям отбора было выявлено в 203 случаях, 205 пациентов прошли процедуру рандомизации и были распределены в Основную (n=104) и Контрольную (n=101) группы. После рандомизации у 5 больных колоректальный рак не был подтвержден, и они были исключены из исследования. Оставшиеся 200 участников (103 в Основной группе и 97 в Контрольной) составили модифицированную ИТТ популяцию, которая подверглась основному статистическому анализу. За период стационарного наблюдения ни один пациент не был потерян для наблюдения. Через 30 суток после операции удалось отследить 93% и 91% пациентов Основной и Контрольной групп соответственно. Через 180 дней этот показатель составил 87% и 74% соответственно.

Возраст пациентов варьировал от 40 до 90 лет (средний возраст $74,1 \pm 6,6$ лет), было включено 123 (61,5%) женщины и 77 (38,5%) мужчин в соотношении 1:1,6. Характеристика основного заболевания приведена в Таблице 1, по поводу которого выполнялось большое оперативное вмешательство длительностью 45-385 минут (в среднем, $131,0 \pm 49,7$ мин) открытым ($n=152$; 76,0%), лапароскопическим ($n=26$; 13,0%) или лапароскопически-ассистированным ($n=22$; 11,0%) способом в плановом ($n=190$; 95,0%), срочном ($n=5$; 2,5%) или экстренном ($n=5$; 2,5%) порядке преимущественно под эндотрахеальным наркозом ($n=195$; 97,5%) или под спинальной анестезией ($n=5$; 2,5%). Вид выполненных операций приведен в Таблице 1. В большинстве случаев они имели радикальную направленность ($n=181$; 90,5%), реже решали паллиативные задачи ($n=19$; 9,5%). В 47 случаях (23,5%) носили комбинированный характер и были дополнены вмешательством на других органах, в 73 случаях (36,5%) завершались наложением стомы.

Сумма баллов Каприни, отражающая число индивидуальных факторов риска развития ВТЭО, варьировала в пределах от 9 до 23 и в среднем составляла $10,9 \pm 2,0$. Только 100 пациентов (50,0%) при финальной оценке получили ≥ 11 баллов и были отнесены к группе чрезвычайно высокого риска. В остальных случаях балл был снижен по следующим причинам: непредвиденная ранняя активизация пациента ($n=50$), отсутствие предполагаемой ХОБЛ ($n=14$), отсутствие предполагаемой тромбофилии ($n=12$), отсутствие предполагаемой застойной ХСН ($n=10$), отсутствие предполагаемого воспалительного заболевания толстой кишки ($n=7$), отсутствие предполагаемого АФС ($n=5$), отсутствие предполагаемого сепсиса ($n=2$).

Группы были сопоставимы по большинству изученных признаков (Таблица 2). Первичная конечная точка была зарегистрирована у 1 из 103 пациентов (1,0%) Основной группы и у 23 из 97 больных (23,7%) Контрольной группы (относительный риск, 0,041; 95% ДИ: 0,006-0,297; $p < 0,0001$, Таблица 3). Наиболее частой формой поражения служил изолированный тромбоз мышечных вен голени, который был выявлен у одного больного Основной группы и у 12 пациентов

Контрольной группы (54% всех венозных окклюзий). У 7 пациентов Контрольной группы наблюдали дистальный тромбоз вен голени, который в 5 случаях представлял собой распространение патологического процесса из мышечных вен (общая вовлеченность мышечных вен – 75%). Тромбоз поверхностных вен был выявлен у 4 пациентов Контрольной группы и представлял собой окклюзию ствола БПВ, достигающую средней или верхней трети бедра в 3 наблюдениях, или окклюзию ствола МПВ до устья подколенной вены в одном случае. Тромбоз проксимальной локализации не наблюдали.

Таблица 1. Общая характеристика основного заболевания

Локализация опухоли		n	%	Вид операции	n	%		
Прямая кишка		59	29,5	Трансанальная резекция опухоли	1	0,5		
Ректосигмоидный отдел толстой кишки		17	8,5	Брюшно-промежностная и промежностная экстирпация прямой кишки	13	6,5		
Сигмовидная кишка		35	17,5	Брюшно-анальная резекция прямой кишки	10	5,0		
Нисходящая ободочная кишка		5	2,5	Передняя резекция прямой кишки	59	29,5		
Селезеночный изгиб ободочной кишки		5	2,5	Резекция сигмовидной кишки	31	15,5		
Поперечная ободочная кишка		7	3,5	Обструктивная резекция сигмовидной кишки по Гартману	5	2,5		
Печеночный изгиб ободочной кишки		15	7,5	Левосторонняя гемиколэктомия	13	6,5		
Восходящая ободочная кишка		15	7,5	Резекция поперечной ободочной кишки	6	3,0		
Слепая кишка		24	12,0	Правосторонняя гемиколэктомия	54	27,0		
Первично-множественный синхронный рак		18	9,0	Тотальная или субтотальная колэктомия	2	1,0		
				Лапаротомия, наложение стомы	3	1,5		
				Эксплоративная лапаротомия	3	1,5		
Гистологическая структура опухоли					n	%		
Низко дифференцированная аденокарцинома					10	5,0		
Умеренно дифференцированная аденокарцинома					160	80,0		
Высокого дифференцированная аденокарцинома					17	8,5		
Аденокарцинома неуточненной дифференцировки					2	1,0		
Слизьпродуцирующая аденокарцинома					3	1,5		
Перстневидноклеточный рак					1	0,5		
Плоскоклеточный неороговевающий рак					7	3,5		
Стадия онкологического процесса								
Характеристика		n	%	Характеристика	n	%		
TNM классификация	Tumor	is	1	0,5	Клиническая стадия	0	1	0,5
		1	9	4,5				
		2	24	12,0		I	27	13,5
		3	67	33,5				

		4a	78	39,0		IIa	50	25,0
		4b	21	10,5		IIb	35	17,5
	Nodus	0	133	66,5		IIc	6	3,0
		1a	20	10,0		Всего II	91	45,5
		1b	15	7,5		IIIa	4	2,0
		1c	2	1,0		IIIb	34	17,0
		2a	17	8,5		IIIc	20	10,0
		2b	13	6,5		Всего III	58	29,0
		Mts	0	177		88,5	IVa	14
	1a		15	7,5		IVb	9	4,5
	1b		8	4,0		Всего IV	23	11,5

Таблица 2. Результаты сравнения групп по основным параметрам

Сравниваемый параметр	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	P
Возраст – лет (M±σ)	74,5±5,0	73,8±7,9	0,471 ¹
Пол – n (%)			
Мужской	38 (36,9)	39 (40,2)	0,664 ²
Женский	65 (63,1)	58 (59,8)	
Локализация опухоли – n (%)			
Прямая кишка	29 (28,2)	30 (30,9)	0,269 ³
Ректосигмоидный отдел	11 (10,7)	6 (6,2)	
Сигмовидная кишка	18 (17,5)	17 (17,5)	
Нисходящая ободочная кишка	3 (2,9)	2 (2,1)	
Селезеночный изгиб	3 (2,9)	2 (2,1)	
Поперечная ободочная кишка	4 (3,9)	3 (3,1)	
Печеночный изгиб	4 (3,9)	11 (11,3)	
Восходящая ободочная кишка	9 (8,7)	6 (6,2)	
Слепая кишка	9 (8,7)	15 (15,5)	
Первично-множественный рак	13 (12,6)	5 (5,2)	
Умеренно дифференцированная АК – n (%)	86 (83,5)	74 (76,3)	0,220 ²
Клиническая стадия онкологического процесса – n (%)			
0	1 (1,0)	0 (0,0)	0,195 ³
I	15 (14,6)	12 (12,4)	
II	48 (46,6)	43 (44,3)	
III	32 (31,1)	26 (26,8)	
IV	7 (6,8)	16 (16,5)	
Рецидивная опухоль – n (%)	2 (1,9)	2 (2,1)	1,000 ²
Способ операции – n (%)			
Открытый	76 (73,8)	76 (78,4)	
Лапароскопический	16 (15,5)	10 (10,3)	
Лапароскопически ассистированный	11 (10,7)	11 (11,3)	
Срочность операции – n (%)			
Плановая	99 (96,1)	91 (93,8)	0,528 ²
Неплановая	4 (3,9)	6 (6,2)	
Радикальность операции – n (%)			
Радикальная	100 (97,1)	81 (83,5)	0,001 ²
Паллиативная	3 (2,9)	16 (16,5)	
Комбинированная операция – n (%)	21 (2,04)	26 (26,8)	0,319 ²
Вид обезболивания – n (%)			
ЭТН	103 (100,0)	92 (94,8)	0,025 ²
СМА	0 (0,0)	5 (5,2)	

Длительность операции – мин (M±σ)	138,2±48,5	123,4±50,1	0,036¹
Средний балл Каприни (M±σ)	10,9±1,7	10,9±2,2	0,839 ¹
Число пациентов ≥11 баллами Каприни – n (%)	55 (53,4)	45 (46,4)	0,396 ²
Медиана срока наблюдения в стационаре (ИКР)	11 (10-13)	12 (10-15)	0,064 ⁴
Медиана срока пребывания в ОРИТ (ИКР)	1 (1-3)	3 (1-3,5)	0,001⁴
Среднее число УЗАС на пациента (M±σ)	3,0±0,7	2,7±1,2	0,083 ¹
Комплаентность с ИПК (M±σ)	90,7±12,0	-	-

Значение p вычислено: 1 – t-тест; 2 – двусторонний точный тест Фишера; 3- тест хи-квадрат; 4 – U-тест. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

Таблица 3. Первичная конечная точка в модифицированной ИТТ популяции

Показатель	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)
Бессимптомный венозный тромбоз на стационарном этапе лечения – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)
Относительный риск (95% ДИ)	0,041 (0,006-0,297)	референс
Медиана количества дней до достижения первичной конечной точки (ИКР)	5 (-)*	6 (5-7)
Нескорректированное отношение рисков HR (95% ДИ)	0,041 (0,006-0,306)	референс
Скорректированное отношение рисков HR (95% ДИ)**	0,004 (0,001-0,262)	референс

*ИКР не рассчитан в связи с наличием единственного наблюдения; **корректировка по полу и возрасту пациента, локализации и гистологической структуре опухоли, стадии Т, N, M, клинической стадии заболевания, рецидиву рака, виду, способу, объему, срочности, радикальности, длительности, операции, характеру обезболивания и суммарному баллу Каприни

Результаты статистического анализа по вторичным конечным точкам для стационарного этапа наблюдения представлены в Таблице 4. Симптоматическая ТЭЛА была зарегистрирована только в Контрольной группе у 4-х пациентов, трое из которых скончались (Таблица 5). Риск развития любой (ОР, 0,104; 95% ДИ, 0,006-1,920; p=0,054) и фатальной (ОР, 0,135; 95% ДИ, 0,007-2,573; p=0,112) ТЭЛА на фоне применения ИПК оказался ниже в сравнении с использованием стандартной профилактики без статистически значимых различий.

Таблица 4. Вторичные конечные точки на стационарном этапе наблюдения в модифицированной ИТТ популяции

Вторичная конечная точка	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	ОР (95% ДИ)
Изолированный тромбоз мышечных вен голени – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	12/103 (12,4)	0,079 (0,010-0,592)
Проксимальный ТГВ – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
ТЭЛА – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	4/97 (4,1)	0,104 (0,006-1,920)

Фатальная ТЭЛА – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,573)
Любое ВТЭО – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)	0,041 (0,006-0,297)
Послеоперационный летальный исход – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,572)
Повреждение кожи и мягких тканей нижней конечности – n/n всего (%)	20/103 (19,4)	9/97 (9,3)	2,287 (1,093-4,786)
Большое и небольшое, но клинически значимое кровотечение – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	5/97 (5,2)	0,188 (0,022-1,584)

Таблица 5. Характеристика выявленной легочной эмболии

	Характеристика	Верификация	Источник	Срок	Исход
1.	Массивная, клинически высокого риска	КТ-ангиопульмонография	Дистальный ТГВ	14	Выписан
2.	Субмассивная, не диагностирована клинически	Аутопсия	ТПВ	41	Смерть
3.	Субмассивная, не диагностирована клинически	Аутопсия	Дистальный ТГВ	5	Смерть
4.	Субмассивная, клинически промежуточного риска	Аутопсия	Дистальный ТГВ	3	Смерть

Повреждение кожи и мягких тканей нижних конечностей было зарегистрировано у 20 из 103 пациентов Основной группы (19,4%) и у 9 из 97 больных (9,3%) контрольной группы (относительный риск, 2,287; 95% ДИ, 1,093-4,786; $p=0,046$). Большая часть повреждений в Основной группе (85%) была представлена кожной гиперемией, которая не требовала прекращения ИПК или эластичной компрессии. Более глубокие повреждения в виде пузырей выявлены у 3 пациентов на фоне применения ИПК (ОР, 6,596; 95% ДИ, 0,345-126,072).

Комплаентность при использовании ИПК варьировала от 45,5% до 100% со средним значением $90,7 \pm 12,0\%$.

Результаты наблюдения за пациентами на амбулаторном этапе представлены в Таблице 6. Через 30 дней после операции около половины пациентов были опрошены по телефону, а оставшиеся явились на очное обследование. Рекомендацию по использованию противоэмболического трикотажа чаще соблюдали пациенты Основной группы: 59% против 33% (ОР, 1,795; 95% ДИ, 1,296-2,487, $p<0,001$). Продленное применение НМГ одинаково нечасто назначалось в Основной (26,2%) и Контрольной (30,9%) группах. Через 180 дней большинство участников были отслежены в виде телефонного интервьюирования

(68%). Новых симптоматических эпизодов ВТЭО после выписки из стационара не наблюдали.

В связи с недостаточно высоким числом больных, которые имели финальный балл Каприни ≥ 11 , был выполнен анализ подгрупп. Большинство эпизодов бессимптомного венозного тромбоза в Контрольной группе (19 из 23) было зарегистрировано у пациентов с наличием 11 и более баллов Каприни, у которых использование ИПК ассоциировалось с достоверным снижением риска развития осложнений (ОР, 0,021; 95% ДИ: 0,001-0,340; $p < 0,0001$).

Таблица 6. Вторичные конечные точки на амбулаторном этапе наблюдения в модифицированной ИТТ популяции

Вторичная конечная точка	Основная группа (n=103)	Контрольная группа (n=97)	ОР (95% ДИ)
Новые эпизоды ВТЭО к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Все симптоматические и бессимптомные эпизоды ВТЭО к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)	0,041 (0,006-0,297)
ВТЭО-ассоциированная смертность к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	2/97 (2,1)	0,186 (0,009-3,877)
ВТЭО-неассоциированная смертность к 30-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Новые эпизоды ВТЭО к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	0/97 (0,0)	-
Все симптоматические и бессимптомные эпизоды ВТЭО к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	1/103 (1,0)	23/97 (23,7)	0,041 (0,006-0,297)
ВТЭО-ассоциированная смертность к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	0/103 (0,0)	3/97 (3,1)	0,135 (0,007-2,573)
ВТЭО-неассоциированная смертность к 180-му дню наблюдения – n/n всего (%)	5/103 (4,9)	12/97 (12,4)	0,392 (0,144-1,073)

ВЫВОДЫ

1. Использование ИПК в составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития осложнений обеспечивает достоверное снижение частоты регистрации бессимптомного венозного тромбоза на 22,7% (относительный риск, 0,041; 95% ДИ: 0,006-0,297), а также тенденцию к снижению риска развития симптоматической ТЭЛА (ОР, 0,104; 95% ДИ, 0,006-1,920), в том числе фатальной (ОР, 0,135; 95% ДИ, 0,007-2,573;) на стационарном этапе лечения.
2. Применение ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО ассоциируется с увеличением частоты регистрации любых повреждений кожи и мягких тканей нижних конечностей на 10,1% (относительный риск, 2,287; 95% ДИ, 1,093-4,786) преимущественно за счет гиперемии, не требующей специфического лечения и досрочного прекращения механической профилактики, при отсутствии влияния на риск развития более глубоких повреждений (ОР, 6,596; 95% ДИ, 0,345-126,072).
3. COMPLIANCE при использовании ИПК в хирургическом стационаре у пациентов с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО составляет $90,7 \pm 12,0\%$.
4. Режим применения ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО, обеспечивающий высокое сочетание эффективности и COMPLIANCE, включает в себя первое наложение ИПК в течение 12 часов после операции при условии отсутствия исходного венозного тромбоза, предоперационного введения профилактической дозы антикоагулянта и интраоперационного использования эластичной компрессии; круглосуточное применение ИПК в период нахождения пациента в ОРИТ; применение ИПК во время нахождения пациента в постели за исключением 6-часового ночного интервала после перевода в профильное хирургическое отделение на протяжении всего периода стационарного лечения.
5. Эффективная первичная профилактика ВТЭО с использованием фармако-механического подхода, основанного на применении ИПК, наравне с ранним выявлением и полноценным лечением любых венозных тромбозов, включая их минорные формы с поражением мышечных вен голени, ассоциируется с

отсутствием дополнительных симптоматических эпизодов ВТЭО после выписки из стационара на протяжении 180 дней наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с колоректальным раком риск развития послеоперационных ВТЭО рекомендуется оценивать с помощью шкалы Каприни версии 2005 года.
2. Больных с наличием 11 и более баллов по шкале Каприни рекомендуется относить к группе чрезвычайно высокого риска развития ВТЭО.
3. У пациентов с колоректальным раком и наличием 11 и более баллов по шкале Каприни рекомендуется использовать ИПК в дополнение к стандартной эластичной компрессии и введению профилактических доз антикоагулянтов.
4. Перед наложением ИПК следует убедиться в отсутствии исходного венозного тромбоза путем выполнения УЗАС с обязательной оценкой вен голени. При наличии предоперационного ультразвукового исследования инициация применения ИПК в течение 12 часов после операции возможна без повторного обследования при условии предоперационного введения антикоагулянта и интраоперационного использования эластичной компрессии.
5. Использовать ИПК рекомендуется круглосуточно в период лечения в ОРИТ и во время нахождения пациента в постели после перевода в профильное хирургическое отделение.
6. С целью повышения комплаентности к применению ИПК рекомендуется выключать аппарат и снимать манжеты на ночь в период с 12 часов ночи до 6 утра при условии круглосуточного применения эластичной компрессии и введения профилактических доз антикоагулянтов. Также рекомендуется прекращать ИПК при любой попытке пациента подняться с постели и начать физическую активность.
7. При использовании ИПК и эластичной компрессии следует ежедневно контролировать состояние кожи и мягких тканей нижних конечностей на предмет появления повреждений. В случае возникновения кожной гиперемии (преимущественно на передней поверхности голеностопного сустава) следует усилить гигиенический уход за кожей и использовать защитные и репаративные

местные средства, ИПК и эластичную компрессию при этом можно продолжать. В случае появления более глубоких повреждений (пузырь, эрозия, некроз, язва) любую компрессию следует прекратить и начать местное лечение в соответствии с фазой раневого процесса.

8. При отсутствии возможности применения ИПК у пациента с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО рекомендуется выполнять послеоперационный регулярный ультразвуковой скрининг венозной системы нижних конечностей (каждые 3-5 суток) на протяжении всего периода стационарного лечения.
9. При обнаружении любого бессимптомного венозного тромбоза рекомендуется его лечение адекватными дозами антикоагулянтов на протяжении не менее 3-х месяцев для ТГВ и не менее 45 дней для ТПВ.
10. Пациентам с колоректальным раком и чрезвычайно высоким риском развития ВТЭО рекомендуется продолжать профилактические мероприятия (эластичная компрессия в период ночного и дневного отдыха в постели, введение антикоагулянтов в профилактических дозах) на протяжении 30 дней, в том числе после выписки из стационара.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Саутина, Е.В. Интермиттирующая пневматическая компрессия как метод профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Е.В. Саутина, К.В. Лобастов, И.В. Грицкова, Е.К. Наумов, Л.А. Лаберко, Г.В. Родоман // Хирург. – 2016. - № 8. – С.26-36
2. Саутина, Е.В. Возможности выявления и клиническое значение базальной гиперкоагуляции у больных с колоректальным раком / Е.В. Саутина, Г.И. Дементьева, Н.П. Сошитова, А.Л. Коротаев, А.Б. Барганджия, И.В. Грицкова, К.В. Лобастов, Л.А. Лаберко // Хирург. – 2018. - № 9-10. – С.34-47
3. Саутина, Е.В. Интермиттирующая пневматическая компрессия в комплексной профилактике послеоперационных венозных

тромбоэмболических осложнений у пациентов с колоректальным раком / Е.В. Саутина, К.В. Лобастов, Л.А. Лаберко, Г.В. Родоман // Хирург. – 2019. - № 10. – С.3-22

4. Sautina, E. Pharmaco-mechanical prophylaxis for postoperative venous thromboembolism in extremely-high-risk patients: the results of the IPC SUPER study / K Lobastov, E Sautina, E Alencheva, A Bargandzhiya, V Barinov, L Laberko, V Boyarintsev // Phlebology (AVLS 2019 Abstracts Supplement). – 2019. - 34 (2_suppl) — P.3–31
5. Sautina, E. Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Standard Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism in Extremely High-risk Patients (IPC SUPER): A Randomized Controlled Trial / Lobastov Kirill, Sautina, Ekaterina, Alencheva Eleanora, Bargandzhiya Astanda, Schastlivtsev Ilya, Barinov Victor, Laberko Leonid, Rodoman Grigoriy, Boyarintsev Valeriy // Annals of Surgery. – 2021. - 274 (1). – P.63-69

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК - аденокарцинома

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ИКР – интерквартильный размах

ИПК – интермиттирующая пневматическая компрессия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделением реанимации и интенсивной терапии

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТПВ – тромбоз подкожных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ХЗВ – хроническое заболевание вен

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

HR – hazard ratio – отношение рисков

ITT – intention to treat – вся популяцию пациентов, получивших исследуемые метод лечения хотя бы один раз

NNH – number needed to harm – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы вызвать одно осложнение

NNT – number needed to treat – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход