УДК: 616-006

Выявление факторов, увеличивающих потребность в аллогенной гемотрансфузии при тотальном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных

Р.В. Гаряев, В.А. Соколовский, А.В. Соколовский

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: **факторы риска гемотрансфузии, эндопротезирование коленного сустава**

Цель исследования. **Выявить факторы, увеличивающие потребность в переливании донорских компонентов крови при удалении костной опухоли с последующей реконструкцией тотальным эндопротезом коленного сустава у онкологических больных.**

Материалы и методы. **В ретроспективное исследование включены данные, полученные при хирургическом лечении 377 пациентов в объеме первичного (290) и ревизионного (87) эндопротезирования коленного сустава. Изучаемые факторы риска: возраст, пол, вес, рост, индекс массы тела, уровень гемоглобина до операции, гистологическое строение опухоли, полихимиотерапия до операции, патологический перелом, применение транексамовой кислоты, отсутствие турникета во время операции, менее опытный оперирующий хирург, вид обезболивания. Статистический анализ выполнен с помощью многофакторной логистической регрессии.**

Результаты. **При первичном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных частота интраоперационной гемотрансфузии была выше, чем при ревизионном 37% (106/290) против 20% (17/87), p=0,003, отношение шансов = 2,4; 95% доверительный интервал 1,33–4,24. К независимым факторам риска гемотрансфузии при первичном эндопротезировании относятся уровень предоперационного гемоглобина, вес больного, отсутствие использования транексамовой кислоты и наличие патологического перелома, при ревизионном – уровень предоперационного гемоглобина, менее опытный хирург.**

Выводы. **С целью уменьшения переливания аллогенных компонентов крови при данных вмешательствах необходимо повышать предоперационный уровень гемоглобина больного, рутинно использовать транексам и совершенствовать оперативную технику.**

Одной из проблем, связанных с эндопротезированием крупных суставов, является большая вариабельность и непредсказуемость кровопотери, сопровождающей подобные вмешательства. Она может быть несущественной, не требующей трансфузии компонентов крови, а может достигать значительных величин с потерей гемоглобина и факторов свертывания, для возмещения которых необходимо переливать эритроциты и свежезамороженную плазму (СЗП). В редких случаях потеря крови может превышать 50% объема циркулирующей крови (ОЦК), то есть соответствовать определению «массивная». Успешное прогнозирование предстоящей кровопотери могло бы значительно оптимизировать предоперационную подготовку, позволить разработать индивидуальный план кровесбережения у конкретного больного, а также сэкономить значительные ресурсы. Снижение количества или отказ от переливания аллогенных компонентов крови особенно важны у онкологических пациентов, так как часто следующая за трансфузией иммуносупрессия может оказывать негативное влияние на результаты онкологического лечения (рецидивы, летальность, выживаемость).

Опубликовано немалое количество исследований, посвященных изучению факторов, влияющих на объем кровопотери или частоту ауто/аллогенной гемотрансфузии при эндопротезировании коленного сустава, однако практически все они выполнены при вмешательствах у ортопедических больных. Операции радикального удаления костной опухоли травматичнее вмешательств, выполняемых по ортопедическим показаниям. Кроме того, лечение онкологического больного, часто включающее, кроме хирургических методов, проведение полихимиотерапии и/или лучевого лечения, имеет свою специфику, способную в немалой степени повлиять на величину кровопотери и способы ее возмещения.

Адрес для корреспонденции

Гаряев Роман Владимирович

E-mail: romvga@mail.ru

Цель исследования: выявить факторы, увеличивающие потребность в переливании донорских компонентов крови при удалении костной опухоли с последующей реконструкцией тотальным эндопротезом коленного сустава у онкологических больных.

Материалы и методы

Исследование одноцентровое, одномоментное, ретроспективное, пассивное. В исследование включены данные, полученные при хирургическом лечении 411 больных (ASA I–II) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2006–2013 гг. в объеме удаления опухолей бедренной или большеберцовой костей с замещением дефектов тотальным эндопротезом коленного сустава. 82% операций (308/377) выполнено хирургом, специализирующимся в данной области хирургии, остальные – тремя другими с меньшим опытом эндопротезирования суставов. Критерии включения: пациенты с новообразованиями бедренной или большеберцовой костей, которым необходимо выполнить удаление опухоли с резекцией костей и последующей реконструкцией эндопротезом коленного сустава. Критерии исключения: вмешательства в объеме удаления эндопротеза с замещением дефекта спейсером (этап лечения при нагноении ложа эндопротеза) или коррекции эндопротеза (замена или изменение части конструкции без удаления/замены одной или обеих ножек эндопротеза). Из 411 операций коленной артропластики за исключением 18 коррекций и 16 удалений эндопротезов в окончательное исследование были включены данные, полученные при проведении 290 первичных и 87 ревизионных эндопротезирований коленного сустава. Все эндопротезы устанавливали с применением цементной фиксации ножек. Для обезболивания применяли общую или спинальную анестезию в комбинации с периоперационной эпидуральной или проводниковой анальгезией. Общая анестезия включала индукцию: фентанил 100–200 мкг, пропофол 1,2–1,5 мг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг, интубацию трахеи, проведение низкопоточной ИВЛ (1 л/мин); поддержание анестезии: севофлуран 0,8–1,0 МАС. Для эпидуральной анальгезии катетер № 18G (Perifix® ONE, B|Braun) устанавливали перед вводным наркозом на уровне $L_{3–4}$. Эпидурально подключали смесь, содержащую в 1 мл 2 мг ропивакаина (Наропин®), 2 мкг фентанила и 2 мкг адреналина со скоростью 5 мл/ч (разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии: «Мультимодальная комбинированная анестезия при выполнении травматичных хирургических вмешательств» ФС № 2010/339 от 15.09.2010). Блокаду периферических нервов выполняли с помощью нейростимуляции (поясничное сплетение, седалищный нерв, Plexival, Aryon) и ультразвуковой навигации (бедренный нерв, межлестничная блокада плечевого сплетения, SiteRite 5, Bard Access Systems, Inc., США). Для каждой блокады использовали 0,2% ропивакаин по 20 мл с последующим проведением перинервального катетера (Contiplex Tuohy, Contiplex D, B|Braun). Комбинированную спинально-эпидуральную анестезию выполняли на уровне $L_{3–4}$ методом игла через иглу с помощью одноразового набора Portex® Regional Anaesthesia Tray 27G/18G. Субарахноидально вводили изобарический бупивакаин (Маркаин® спинал) 10–12,5 мг или гипербарический ропивакаин 15 мг (готовили непосредственно перед введением путем смешивания 1% наропина 1,5 мл и 5% глюкозы (B|Braun) 1,5 мл). Затем устанавливали эпидуральный катетер и начинали эпидуральную инфузию со скоростью 5 мл/ч. Комбинированную спинально-проводниковую анестезию проводили в следующей последовательности: сначала выполняли блокаду периферических нервов с установкой перинервальных катетеров, затем спинальную анестезию иглой Pencan № 25G (B|Braun) бупивакаином или ропивакаином. Концентрации и количество используемых местных анестетиков такие же, как в предыдущих группах. Некоторым больным перед индукцией внутривенно вводили транексамовую кислоту (Транексам®) в дозе 15 мг/кг (препарат введен в клиническую практику в анализируемый период). Интраоперационную кровопотерю рассчитывали как сумму крови в банке аспиратора с потерянной кровью в салфетках и операционном белье, определенной путем их взвешивания и последующего расчета по таблице. Объем кровопотери соотносили в процентах к должному ОЦК, который для мужчин принимали равным 7%, женщин – 6,5% массы тела. Показанием к трансфузии донорских эритроцитов во время операции считали снижение уровня гемоглобина менее 9–8 г/dl, к переливанию СЗП – кровопотерю свыше 30–40% ОЦК. Гемотрансфузией (трансфузией) во время операции считали переливание хотя бы одной дозы донорских эритроцитов или СЗП. Изучаемые факторы риска: возраст, пол, вес, рост, индекс массы тела, уровень гемоглобина до операции, гистологическое строение опухоли, полихимиотерапия до операции, патологический перелом, применение транексамовой кислоты, отсутствие турникета во время операции, менее опытный оперирующий хирург, вид обезболивания. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Количественные признаки представляли в виде медианы и квартилей (25, 75%), качественные – в долях от общего (процентах). Для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку применяли U-тест Манна–Уитни; частот бинарного признака в двух несвязанных группах – двусторонний точный критерий Фишера или критерий χ^2; для исследования связи бинарного признака с

несколькими количественными и качественными независимыми (прогностическими) признаками использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценивания логит-модели выбран метод максимального правдоподобия, минимизации функции потерь – квазиньютоновский алгоритм. Адекватность модели оценена с помощью анализа отношения шансов (ОШ) и нормальности распределения остатков. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

Результаты

Первичное эндопротезирование
Влияние одного фактора риска на гемотрансфузию

На первом этапе исследования все изучаемые предикторы собрали в таблицу с определением влияния каждого изолированного фактора на частоту гемотрансфузии (табл. 1). Статистически значимая разница в группах без использования и с переливанием аллогенных компонентов крови была

Таблица 1. Влияние одного фактора риска на трансфузию при первичном эндопротезировании

Изучаемые факторы	*Количественные признаки, Me (Q_1; Q_3),* значения p вычислены с помощью U-критерия Манна–Уитни		
	Трансфузии не было (184/290; 63%)	Трансфузия была (106/290; 37%)	Значение p
Возраст (лет)	29 (21; 46,5)	22 (18; 35)	0,000
Вес (кг)	70 (59; 83)	58 (47; 68)	0,000
Рост (см)	172 (164; 178)	169,5 (162; 175)	0,028
Индекс массы тела (кг/м^2)	24 (20; 28)	20 (17; 24)	0,000
Hb до операции (г/dl)	13,1 (12; 14,7)	10,2 (9,2; 12)	0,000
Кровопотеря (мл)	500 (400; 600)	900 (600; 1300)	0,000
Кровопотеря (% от ОЦК)	11 (8,5; 14)	24 (16; 31)	0,000
Продолжительность операции (мин)	150 (130; 180)	190 (150; 230)	0,000
Пол	*Качественные бинарные признаки* (значения p вычислены с помощью точного критерия Фишера)		
Мужчины	64% (118/184)	47% (50/106)	0,007
Женщины	36% (66/184)	53% (56/106)	0,007
Тип новообразования			
Остеосаркома	41% (75/184)	57% (60/106)	0,010
Хондросаркома	9% (17/184)	8% (9/106)	1,000
Саркома Юинга	2% (4/184)	4% (4/106)	0,469
Гигантоклеточная опухоль	35% (64/184)	17% (18/106)	0,001
Злокачественная фиброгистиоцитома	4% (7/184)	8% (9/106)	0,111
Метастаз рака почки	4% (7/184)	2% (2/106)	0,338
Предоперационный статус			
Полихимиотерапия перед операцией	29% (54/184)	63% (67/106)	0,000
Патологический перелом	5% (9/184)	19% (20/106)	0,000
Особенности операции			
Транексам	16% (29/184)	4% (4/106)	0,002
Нет турникета	46% (84/184)	52% (55/106)	0,330
Менее опытный хирург	16% (30/184)	27% (29/106)	0,033
Тип анестезии			
ОА+ЭА	39% (71/184)	61% (65/106)	0,000
КСЭА	20% (37/184)	15% (16/106)	0,345
КСПА	22% (40/184)	14% (15/106)	0,122
ОА+проводниковая	9% (16/184)	5% (5/106)	0,246
ОА+проводниковая+ИВЛ	10% (19/184)	4% (4/106)	0,069

Примечания: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анальгезия, КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, КСПА – комбинированная спинально-проводниковая анестезия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

выявлена для факторов: возраст, вес, рост, индекс массы тела, предоперационный гемоглобин, объем кровопотери, продолжительность операции, пол, остеосаркома, гигантоклеточная опухоль, полихимиотерапия, патологический перелом, транексам, менее опытный хирург, комбинация общей анестезии и эпидуральной анальгезии. Интерпретация результатов такого влияния на изучаемое событие должна быть очень осторожной. Даже полученная статистически значимая разница *между двумя из многих групп* по признаку наличия гемотрансфузии или имеющаяся сильная корреляция/ассоциация *двух из многих признаков* (например, возраст-гемотрансфузия) не могут интерпретироваться как доказательство причинно-следственной связи этих признаков. Во-первых, оба этих признака могут находиться под влиянием третьих более значимых факторов, а во-вторых, при множественных парных сравнениях групп и подгрупп следует использовать специальные программы оценки мощности (чувствительности) статистических тестов, а также производить оценку необходимого объема выборок для проверки конкретных гипотез. Наиболее частой ошибкой множественных парных сравнений является вычисление коэффициентов корреляции [1]. Чтобы избежать этой ошибки, в данной работе с целью поиска комбинаций независимых признаков, которые «лучше» (в статистическом смысле) прогнозируют значение зависимого признака, был применен многофакторный регрессионный анализ, который учитывает вес каждой независимой (прогностической) переменной. Ориентироваться на результаты однофакторного анализа можно лишь после сопоставления их с результатами многофакторного анализа. Именно поэтому в разделе «Обсуждение» мы не принимали во внимание работы, в которых для выявления факторов риска был использован не множественный регрессионный анализ, а более простые методы анализа (однофакторный анализ, корреляционный анализ, сравнение двух или более групп по какому-либо признаку, t-критерий и др.).

Нелинейный регрессионный анализ

Все факторы риска были включены в многофакторную логистическую регрессию с использованием пошаговой селекции для выявления статистически значимых независимых предикторов кровопотери. В качестве зависимой переменной отмечена трансфузия компонентов крови, статистически не значимые факторы в ходе анализа отсеивались. В итоге осталось четыре предиктора переливания компонентов крови: уровень предоперационного гемоглобина, вес больного, транексам и патологический перелом (рис. 1). Результатом регрессионного анализа является расчет оценок регрессионных коэффициентов и построение уравнения, служащего математической моделью зависимости трансфузии от независимых факторов. Полученная модель в целом имела значение p=0,000,

N=290	Модель: Логистическая регрессия Число 0: 106 1: 184 (290 для трансфузии.sta) Зав. пер.: Трансфузия Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С Итоговые потери: 124,60868245 Хи2(4)=131,57 p=0,0000				
	B0	Вес	Патол перелом	Транексам	Hb
Оценка	-8,71302	0,02271448	-1,577483	1,303036	0,6590568
Станд. ошибка	1,166563	0,01038994	0,5715421	0,6552581	0,09380978
t(285)	-7,468968	2,1862	-2,760047	1,988585	7,025459
p-уров	9,92057300E-13	0,02961438	0,006153885	0,04770326	0,00000000001572615
-95%CL	-6,416848	0,002263728	-2,702462	0,01327686	0,4744089
+95%CL	55,78549	0,04316523	-0,4525039	2,592796	0,8437047
Хи-квадрат Вальда	8,28842500E-14	4,779469	7,617861	3,954469	49,35707
p-уров	0,0001644309	0,02880822	0,005782588	0,04675556	0,00000000002176256
Отн.шансов (ед. изм.)	0,00001654889	1,022974	0,2064942	3,680455	1,932968
-95%CL	0,001633798	1,002266	0,06704023	1,013365	1,607064
+95%CL		1,04411	0,6360335	13,36709	2,324964
Отн.шансов (размах)		6,739707	0,2064942	3,680455	7311,959
-95%CL		1,209435	0,06704023	1,013365	604,5713
+95%CL		37,55775	0,6360335	13,36709	88434,15

Рис. 1. Итоговая таблица многофакторной логистической регрессии: выявление факторов риска гемотрансфузии при первичном эндопротезировании

ОШ – 21, верных предсказаний – 83%, распределение частот остатков – нормальное. По данным итоговой таблицы искомое уравнение можно выразить следующим образом:

$$Y = -8{,}71302 + 0{,}65906Hb + 1{,}30304T - 1{,}57748ПП + 0{,}02271B$$

где Y = ln(P/(1–P), P – гемотрансфузия, Hb – гемоглобин (г/dl), Т – транексам (0; 1), ПП – патологический перелом (0; 1), В – вес (кг).

Чтобы вычислить вероятность гемотрансфузии во время операции, нужно подставить в уравнение цифровые данные пациента (гемоглобин, вес, применение транексама, наличие патологического перелома), решить уравнение и получить точное значение Р. Более наглядным способом является использование рассчитанных величин ОШ (см. рис. 1): при изменении на единицу значения прогностического признака шанс возникновения гемотрансфузии увеличивается в число раз, равное величине ОШ. Знак коэффициентов b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 (первая строка таблицы рис. 2) указывает направление изменения: плюс – прямая, минус – обратная зависимость. Другими словами, при снижении гемоглобина на 1 г/dl вероятность гемотрансфузии увеличивалась в 1,9 раза, отсутствии использования транексама – повышалась в 3,7 раза, уменьшении веса на 1 кг – возрастала в 1,02 раза (на 2%), при наличии патологического перелома увеличивалась в 5 раз. При наличии нескольких независимых предикторов некорректно говорить о том, что при гемоглобине 11 г/dl вероятность гемотрансфузии составляет, например, 48% (без учета остальных факторов), и тем более строить двухмерные графики зависимости гемоглобин-трансфузия, транексам-трансфузия, вес-трансфузия, патологический перелом-трансфузия. Вероятность гемотрансфузии при гемоглобине 11 г/dl, весе больного 64 кг, наличии патологического перелома, применении транексама равна 57%, а у пациента с таким же гемоглобином 11 г/dl, массой 84 кг без патологического перелома с использованием транексама – 15%!

Каковы причины предоперационной анемии у данного контингента больных? С помощью логистической регрессии были выявлены два независимых предиктора анемии (Hb<12 г/dl): полихимиотерапия и злокачественная фиброзная гистиоцитома (см. рис. 2). Проведение полихимиотерапии увеличивало шансы предоперационной анемии в 6,5 раза, при злокачественной фиброгистиоцитоме шансы анемии возрастали девятикратно.

Ревизионное эндопротезирование

При однофакторном (табл. 2) и многофакторном (рис. 3) анализе были выявлены два независимых предиктора гемотрансфузии: предоперационный уровень гемоглобина и менее опытный хирург. Значение p для логит-модели равно 0,000, ОШ – 24, вер-

N=290	Модель: Логистическая регрессия Число 0: 171 1: 119 (290 для трансфузии.sta Зав. пер.: Hb<12 Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С Итоговые потери: 163,98268452 Хи2(2)=64,685 p=,00000		
	B0	ЗФГ	ПХТ
Оценка	-1,325199	2,229911	1,879579
Станд. ошибка	0,1929785	0,689457	0,271603
t(287)	-6,867081	3,234301	6,920318
p-уров	0,00000000004057848	0,001361861	0,00000000002943093
-95%CL	-1,705031	0,8728777	1,344993
+95%CL	-0,9453661	3,586945	2,414166
Хи-квадрат Вальда	47,1568	10,4607	47,8908
p-уров	0,000000000006672473	0,001220647	0,000000000004591112
Отн.шансов (ед. изм.)	0,2657502	9,29904	6,550748
-95%CL	0,1817667	2,39379	3,838159
+95%CL	0,3885373	36,12354	11,18044
Отн.шансов (размах)		9,29904	6,550748
-95%CL		2,39379	3,838159
+95%CL		36,12354	11,18044

Рис. 2. Итоговая таблица логистической регрессии: выявление факторов риска предоперационной анемии (Hb<12 г/dl) при первичном эндопротезировании

Примечания: ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома, ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 2. Влияние одного фактора риска на трансфузию при ревизионном эндопротезировании

Изучаемые факторы	*Количественные признаки, Me (Q_1; Q_3)*, значения p вычислены с помощью U-критерия Манна–Уитни		
	Трансфузии не было (70/87; 80%)	Трансфузия была (17/87; 20%)	Значение p
Возраст (лет)	27,5 (22; 37)	39 (27; 43)	0,103
Вес (кг)	76,5 (65; 89)	70 (58; 75)	0,075
Рост (см)	170 (164; 175)	164 (160; 170)	0,073
Индекс массы тела (кг/м^2)	25,7 (22,4; 29,5)	24,6 (21,6; 27,8)	0,404
Hb до операции (г/dl)	13,9 (12,9; 15,1)	12,3 (12; 13)	0,001
Кровопотеря (мл)	400 (300; 600)	1200 (800; 1500)	0,000
Кровопотеря (% от ОЦК)	9 (6; 11)	24 (18; 42)	0,000
Продолжительность операции (мин)	155 (120; 180)	230 (190; 280)	0,000
Пол	*Качественные бинарные признаки* (значения p вычислены с помощью точного критерия Фишера)		
Мужчины	49% (34/70)	18% (3/17)	0,028
Женщины	51% (36/70)	82% (14/17)	0,028
Особенности операции			
Транексам	19% (13/70)	24% (4/17)	0,734
Нет турникета	11% (8/70)	12% (2/17)	1,000
Менее опытный хирург	4% (3/70)	41% (7/17)	0,000
Тип анестезии			
ОА+ЭА	31% (22/70)	59% (10/17)	0,049
КСЭА	30% (21/70)	12% (2/17)	0,218
КСПА	21% (15/70)	24% (4/17)	1,000
ОА+проводниковая	11% (8/70)	0% (0/17)	0,346
ОА+проводниковая+ИВЛ	6% (4/70)	6% (1/17)	1,000

Примечания: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анальгезия, КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, КСПА – комбинированная спинально-проводниковая анестезия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ных предсказаний – 86%, распределение остатков нормальное. Регрессионное уравнение имеет вид:

$Y = 9{,}7513 – 0{,}9026Hb + 3{,}38596X$

где Hb – гемоглобин (г/dl), X – менее опытный хирург (0; 1).

На 3М-графике подогнанной функции с наложенными на него входными данными (рис. 4) видно, что при одном и том же уровне предоперационного гемоглобина в руках менее опытного хирурга вероятность гемотрансфузии увеличивается (смещение вероятности обозначено цветом).

Обсуждение

При первичном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных частота интраоперационной аллогенной гемотрансфузии была выше, чем при ревизионном эндопротезировании: 37% (106/290) против 20% (17/87), p=0,003 (критерий χ^2), ОШ=2,4, 95% доверительный интервал 1,33–4,24. Вероятно, причиной этого была не простота ревизионного эндопротезирования, а сложность этапа выделения и удаления опухоли при первичном эндопротезировании, вносящего свою лепту в кровопотерю. Именно удаление опухолей с большим внекостным компонентом, особенно при тесном их прилежании к сосудисто-нервному пучку, наиболее часто сопровождалось значительной кровопотерей, требующей возмещения, в том числе с помощью гемотрансфузии. По данным литературы, при эндопротезировании коленного сустава у ортопедических больных частота гемотрансфузии составила 11% [2], 20% [3], 21% [4, 5], 25% [6], 38% [7]. Ревизионное эндопротезирование коленного сустава чаще выступало в качестве предиктора гемотрансфузии по сравнению с первичным [5, 8, 9], в отдельных работах частота гемотрансфузии при первичном и ревизионном эндопротезировании была одинаковой [10].

Факторы риска

Предоперационный уровень гемоглобина. Наиболее сильным предиктором переливания компонентов крови во время операции оказался предопераци-

N=87	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 70 1's: 17 (87 ревизионное.sta) Dep. var: Трансфузия Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 28,297060783 Chi?(2)=29,355 p=,00000		
	Const.B0	Менее опытный хирург	Hb
Estimate	9,751314	3,385961	-0,9025927
Standard Error	3,886348	0,9287894	0,3106938
t(84)	3,886348	3,645564	-2,905088
p-value	0,01402407	0,0004613687	0,004691593
-95%CL	2,022886	1,538961	-1,520441
+95%CL	17,47974	5,23296	-0,284744
Wald's Chi-square	6,295685	13,29014	8,439534
p-value	0,01210812	0,0002672287	0,003674016
Odds ratio (unit ch)	17176,79	29,54637	0,405517
-95%CL	7,560109	4,659748	0,2186154
+95%CL	39026180	187,3466	0,7522068
Odds ratio (range)		29,54637	0,00006996738
-95%CL		4,659748	0,000000100142
+95%CL		187,3466	0,04888492

Рис. 3. Итоговая таблица логистической регрессии: выявление факторов риска гемотрансфузии при ревизионном эндопротезировании

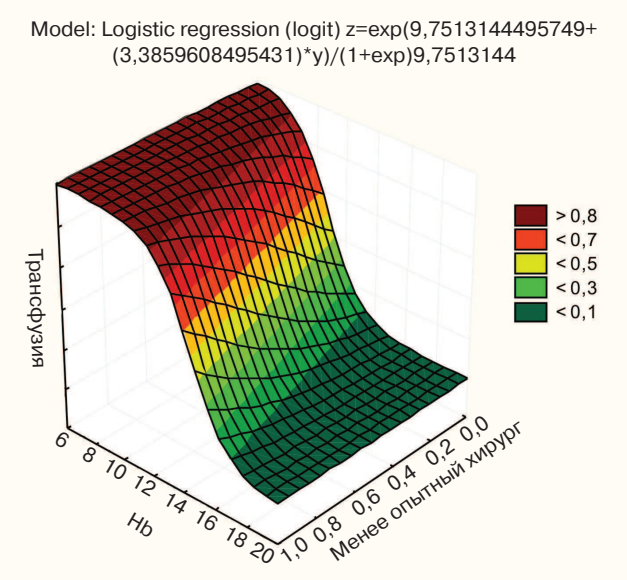

Рис. 4. Зависимость гемотрансфузии от предоперационного уровня гемоглобина и менее опытного хирурга при ревизионном эндопротезировании (цветом выделена вероятность гемотрансфузии)

онный уровень гемоглобина. Практически во всех работах, посвященных выявлению факторов риска гемотрансфузии при ортопедической коленной артропластике, именно уровень предоперационного гемоглобина имел наибольший прогностический вес [2, 4–16]. В основном авторы указывали на значимый уровень гемоглобина менее 13 г/dl [5, 10–12], в отдельных сообщениях – менее 12 г/dl [4]. Нет ничего удивительного в том, что главным предиктором гемотрансфузии (при определенном объеме кровопотери) служит предоперационный гемоглобин, ведь показанием к переливанию эритроцитов является его снижение менее определенного уровня.

Вес. На основании веса больного рассчитывается теоретическое значение ОЦК (см. «Материалы и методы»). Кровопотеря в объеме 1000 мл у мужчины 100 кг составит 14% ОЦК; при нормальном предоперационном уровне гемоглобина она вряд ли потребует гемотрансфузии. У 50-килограммовой женщины тот же объем кровопотери будет составлять 31% ОЦК, что почти наверняка вызовет необходимость переливания как минимум эритроцитов. Таким образом, вес пациента, несомненно, коррелирует с потребностью в гемотрансфузии, что было выявлено в ряде работ [8, 9, 12]. Обнаружить эту связь удается не всегда. Во-первых, изменения не столь велики (в данном исследовании 2% на 1 кг веса), что требует большого объема выборки, во-вторых, вес имеет значение лишь при определенном объеме кровопотери (кровопотеря не должна быть слишком маленькой, не требующей трансфузии, или слишком большой, при которой почти всегда нужно переливать компоненты крови).

Транексам. Кокрановская база данных содержит мета-анализ более 250 рандомизированных контролируемых исследований, включающих свыше 25 000 пациентов, в которых показано снижение кровопотери и аллогенной гемотрансфузии без увеличения риска побочных эффектов (тромбозы) при использовании эпсилон-аминокапроновой или транексамовой кислоты при различных вмешательствах, включая ортопедические [17]. В настоящее время при эндопротезировании крупных суставов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина транексам при отсутствии противопоказаний применяют у всех больных.

Патологический перелом. Еще одним независимым фактором риска интраоперационной гемотрансфузии, обнаруженным в ходе анализа, был патологический перелом. Для уточнения характера связи между патологическим переломом и гемотрансфузией необходимы дальнейшие исследования. Предположительно, патологический перелом может быть связан со значительными размерами опухоли, затрудняющими ее удаление, токсико-анемическим синдромом при больших новообразованиях, ограничением подвижности больного. Не исключено, что после возникновения патологического перелома запускаются патофизиологические процессы, направленные на местное заживление (в отсутствие опухоли это было бы формирование костной мозоли), включающие в том числе неоангиогенез, который служит фактором повышенной кровоточивости во время операции. В пользу этого свидетельствует бóльшая медиана интраоперационной кровопотери при наличии патологического перелома (1000 [600; 1500] мл) по сравнению с его отсутствием (600 [500; 800] мл).

Возраст. При коленном эндопротезировании у ортопедических больных в некоторых исследованиях в качестве предиктора гемотрансфузии указывали на пожилой возраст больных (свыше 65 лет) [2, 5, 7, 9]. У онкологических больных средний возраст составил 32±15 лет, старше 65 лет было только 9 пациентов из 377.

Рост. Не был предиктором гемотрансфузии ни в данном, ни в каком из других исследований.

Индекс массы тела. Коррелирует с весом, но если даже вес трудно вычислить, то его производная (ИМТ) фактором риска уже не является.

Пол. В отдельных работах в качестве предиктора гемотрансфузии указывали на женский пол [9]. Возможно, это связано с меньшей массой тела и более низким гемоглобином в женской популяции по сравнению с мужчинами.

Полихимиотерапия. Большинство химиотерапевтических препаратов вызывают миелосупрессию. Угнетение красного ростка кроветворения приводит к анемии, служащей главным предиктором гемотрансфузии у данных пациентов.

Вид новообразования. Различные варианты первичного (остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, гигантоклеточная опухоль, злокачественная фиброгистиоцитома) или вторичного/метастатического поражения костей не оказывали статистически значимого влияния на частоту гемотрансфузии. Тем не менее злокачественная фиброгистиоцитома (ЗФГ) часто сопровождалась анемией (13 из 16 больных ЗФГ имели Hb<12 г/dl). Для выявления причин необходимо увеличение числа наблюдений.

Турникет. При эндопротезировании коленного сустава есть возможность использования пневматического турникета с дозированной постоянной автоматической компрессией оперируемой конечности. Турникет обычно накладывали на верхнюю треть бедра. При необходимости во время операции в манжете создавали компрессию, на 100 мм рт. ст. превышающую систолическое артериальное давление, перекрывая тем самым локальный кровоток в конечности. Отсутствие влияния турникета на частоту гемотрансфузии, по-видимому, было связано с тем, что турникетом пользовались, как правило, в течение непродолжительного отрезка времени (20–50 мин), в основном при работе вблизи сосудов или на короткий период цементной установки ножек эндопротеза с целью осушения костного канала. Учитывая продолжительность операций 150–190 мин, кратковременное пережатие локального кровотока не оказывало влияния на кровопотерю и ее возмещение, хотя при удалении опухолей с угрозой кровотечения такая «опция» могла оказаться весьма полезной, в связи с чем предварительная установка турникета стала обязательной процедурой при данных вмешательствах. Вряд ли в будущем приходится рассчитывать на повышение эффективности использования турникета, так как время пережатия всегда ограничено физиологическими возможностями пациента. В исследовании при тотальной артропластике коленного сустава у 1159 пациентов было выявлено, что при использовании гемостатического жгута статистически значимо возрастал риск развития тромбоза глубоких вен, болей в бедре, экхимозов, отека в области коленного сустава, гемартроза и раневой инфекции. Использование жгута уменьшало интраоперационную, но не снижало общую кровопотерю и объем гемотрансфузий [18]. Тем не менее турникет по-прежнему находит широкое применение при ортопедической коленной артропластике, как в США, так и в других странах: при средней продолжительности подобных вмешательств в 86% случаев менее двух часов медиана продолжительности наложения турникета составила 71 мин [3].

Анестезия. Различные варианты обезболивания при указанном типе вмешательств не оказывали влияния на частоту гемотрансфузии, в том числе

не обнаружено увеличения частоты гемотрансфузии при проведении анестезии с искусственной вентиляцией легких по сравнению с сохранением самостоятельного дыхания. Следует подчеркнуть, что во всех исследуемых вариантах анестезии был включен регионарный компонент обезболивания.

Объем кровопотери. Безусловно, кровопотеря прямо пропорционально влияет на гемотрансфузию. Однако, строго говоря, она не является предиктором: никто заранее не знает предстоящего объема кровопотери. Поэтому ее исключили из списка факторов риска (в многофакторный анализ не включали).

Продолжительность операции. Кровопотеря возрастает с увеличением продолжительности операции, что находит отражение как в данном, так и в других доступных исследованиях [2]. Так же как и кровопотеря, продолжительность вмешательства непредсказуема, а потому не может являться предиктором гемотрансфузии (в многофакторный анализ не включали).

Хирург. От мастерства хирурга зависит объем кровопотери и продолжительность операции. Кроме того, хирург, который лечит не только поврежденную конечность, но и самого пациента, может повлиять на уровень предоперационного гемоглобина (назначение эритропоэтина, препаратов железа, специальной диеты, коррекция времени восстановления после полихимиотерапии) и показания к гемотрансфузии (максимально возможное сокращение).

Ограничения исследования. Работа ретроспективная, при планировании дальнейших исследований необходимо включать такие факторы риска, как размер опухоли, ее отношение к сосудисто-нервному пучку, схему полихимиотерапии, время от окончания полихимиотерапии и от возникновения патологического перелома до операции.

Заключение

При эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных следует максимально избегать переливания аллогенных компонентов крови. Наиболее сильным предиктором гемотрансфузии при данных вмешательствах является предоперационный уровень гемоглобина, поэтому необходимо принять все меры к его повышению, особенно после проведения полихимиотерапии и у пациентов с небольшой и средней массой тела. Для уменьшения частоты гемотрансфузии следует рутинно использовать транексам, а с целью сокращения объема кровопотери и продолжительности операции совершенствовать оперативную технику.

Выводы

1. При первичном тотальном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных частота интраоперационной гемотрансфузии была выше, чем при ревизионном 37% (106/290) против 20% (17/87), p=0,003, отношение шансов = 2,4, 95% доверительный интервал 1,33–4,24.

2. К независимым факторам риска гемотрансфузии при первичном эндопротезировании относятся уровень предоперационного гемоглобина, вес больного, отсутствие использования транексама, а также наличие патологического перелома.

3. При ревизионном эндопротезировании выявлено два независимых предиктора гемотрансфузии: уровень предоперационного гемоглобина, менее опытный хирург.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., «Медиасфера». 2003, 312 с.
2. Noticewala M.S., Nyce J.D, Wang W. et al. Predicting need for allogeneic transfusion after total knee arthroplasty. J. Arthroplasty. 2012, v. 27, No. 6, p. 961-967.
3. Waddell J., Johnson K., Hein W. et al. Orthopaedic practice in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: results from the Global Orthopaedic Registry (GLORY). Am. J. Orthop. 2010, v. 39 (9 Suppl.), p. 5-13.
4. Ogbemudia A.E., Yee S.Y., MacPherson G.J. et al. Preoperative predictors for allogeneic blood transfusion in hip and knee arthroplasty for rheumatoid arthritis. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2013, v. 133, No. 9, p. 1315-1320.
5. Hatzidakis A.M., Mendlick R.M., McKillip T. et al. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogeneic transfusion. J. Bone Joint Surg. Am. 2000, v. 82, No. 1, p. 89-100.
6. Guerin S., Collins C., Kapoor H. et al. Blood transfusion requirement prediction in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. Transfus. Med. 2007, v. 17, No. 1, p. 37-43.
7. Bong M.R., Patel V., Chang E. et al. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. J. Arthroplasty. 2004, v. 19, No. 3, p. 281-287.
8. Борисов Д.Б., Выльюров И.В., Пальшин А.Н. и соавт. Факторы риска аллогенной гемотрансфузии при эндопротезировании крупных суставов. Вестник анест. и реаним. 2012, № 4, с. 8-12.
9. Barr P.J., Donnelly M., Cardwell C. et al. Drivers of transfusion decision making and quality of the evidence in orthopedic surgery: a systematic review of the literature. Transfus. Med. Rev. 2011, v. 25, No. 4, p. 304-316.
10. Bierbaum B.E., Callaghan J.J., Galante J.O. et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am. 1999, v. 81, No. 1, p. 2-10.
11. Keating E.M., Meding J.B., Faris P.M., Ritter M.A. Predictors of transfusion risk in elective knee surgery. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998, v. 357, p. 50-59.
12. Salido J.A., Marín L.A., Gómez L.A. et al. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. J. Bone Joint Surg. Am. 2002, v. 84, No. 2, p. 216-220.
13. Prasad N., Padmanabhan V., Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. Int. Orthop. 2007, v. 31, No. 1, p. 39-44.
14. Mesa-Ramos F., Mesa-Ramos M., Maquieira-Canosa C., Carpintero P. Predictors for blood transfusion following total

knee arthroplasty: a prospectiverandomized study. Acta Orthop. Belg. 2008, v. 74, No. 1, p. 83-89.
15. Spahn D.R. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery: A Systematic Review of the Literature. Anesthesiology. 2010, v. 113, No. 2, p. 482-495.
16. Kotzé A., Carter L.A., Scally A.J. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. Br. J. Anaesth. 2012, v. 108, No. 6, p. 943-952.
17. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst. Rev. 2011, No. 3, CD001886.
18. He T., Cao L., Yang D.S. et al. A metaanalysis for the efficacy and safety of tourniquet in total knee arthroplasty. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011, v. 49, No. 6, p. 551-557.

Статья поступила 28.03.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации А.К. Валиевым

PREOPERATIVE PREDICTORS FOR ALLOGENEIC BLOOD TRANSFUSION IN ONCOLOGICAL PATIENTS UNDERGOING TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

Garyaev R.V., Sokolovsky V.A., Sokolovsky A.V.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **risk factors blood transfusion, distal femur, proximal tibial resection, endoprosthetic reconstruction**

Background. **The goal of study is to identify factors predicting the need for intra-operative allogeneic blood transfusion in oncological patients undergoing unilateral total knee replacement.**
Methods. **From 2006 to 2013, 290 patients undergoing primary and 87 revision total knee arthroplasty were enrolled in the retrospective study. Transfused allogeneic red blood cells, allogeneic fresh frozen plasma was calculated. Risk factors were age, weight, height, sex, body mass index, pre-operative hemoglobin level, tumor morphology, pre-operative chemotherapy, pathologic fracture, tranexamic acid using, tourniquet, surgeon, type of anesthesia.**
Results. **The frequency of allogeneic blood transfusion varied with respect to the type of operative procedure: primary 37% (106/290) versus revision 20% (17/87) total knee arthroplasty (p=0,003; odds ratio, 2,4 [95% confidence interval, 1,33 to 4,24]). Ordered logistic regression analysis showed the most important predictors of the transfusion of allogeneic blood components during primary surgery to be a pre-operative hemoglobin level, weight, lack of use of tranexamic acid, pathologic fracture; during revision surgery: pre-operative hemoglobin level and less skilled surgeon.**
Conclusions. **For decreasing allogeneic blood transfusion during total knee replacement it is required to increase pre-operative hemoglobin level, to use tranexamic acid and to improve operational skills.**