

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

На правах рукописи



Бервицкий Анатолий Владимирович

**ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ  
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

3.1.10 – нейрохирургия

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинский наук  
Рзаев Джамиль Афет оглы

Новосибирск – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Эпидемиология.....	11
1.2 Факторы риска развития ВТЭО .....	16
1.3 Методы стратификации риска ВТЭО .....	19
1.4 Методы профилактики ВТЭО.....	22
1.5 Безопасность применения антикоагулянтов .....	26
2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1 Характеристика клинического материала .....	29
2.1.1 Группа изучения эффективности алгоритма стратификации риска ВТЭО	31
2.1.2 Группа изучения частоты и факторов риска ВТЭО у пациентов с различными опухолями головного мозга .....	34
2.1.3 Группа изучения безопасности применения НМГ для профилактики ВТЭО у пациентов после удаления опухоли головного мозга .....	37
2.2 Алгоритм стратификации риска ВТЭО .....	38
2.3 Статистическая обработка результатов .....	40
2.4 Методы диагностики ВТЭО.....	42
2.4.1 Дуплексное сканирование вен нижних конечностей .....	42
2.4.2 МСКТ-ангиопульмонография.....	43
2.4.3 D-димер фибрина .....	44
2.5 Характеристика профилактических мер.....	45
2.5.1 Компрессионный трикотаж нижних конечностей.....	45
2.5.2 Аппаратная перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей ...	46
3 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ВТЭО .....	48
4 ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	58

5 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НМГ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ .....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	75
ВЫВОДЫ .....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы, степень разработанности темы.** Среди возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде особое внимание уделяется венозным тромбозам (ВТЭО), включающим тромбозы глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Эти осложнения могут оказывать серьезное влияние не только на исход лечения, но даже в случае безупречно проведенной операции они могут привести к летальному исходу пациентов. Согласно исследованиям, проводимым в области ВТЭО, в послеоперационном периоде нейрохирургических вмешательств частота возникновения ТЭЛА достигает 5%, а смертельные исходы составляют от 9% до 50% [3, 47, 48, 54, 71]. Прогнозирование, профилактика и лечение ВТЭО являются актуальными задачами в медицине, особенно в хирургии. Первые научные публикации по проблеме ВТЭО в нейрохирургии появились в 1970-х годах [25, 52].

По некоторым оценкам, «ВТЭО стоят на втором месте после пневмонии среди причин послеоперационной летальности в нейрохирургии. Данные о частоте встречаемости ТГВ и ТЭЛА варьируют в широком диапазоне: от 0% до 34% и от 0 до 3.8% соответственно» [10, 42, 78]. В исследовании Patel et al из 1277 оперированных больных у 3.1% развился ТГВ и у 0.3% ТЭЛА. При этом 65% осложнений были зафиксированы в первые 3 суток с момента операции [71]. Кроме того, по данным секционного материала 101 пациента ТЭЛА была подтверждена в 25% случаев и стала основной причиной смерти 9-50% из них [14, 54, 29].

Для определения риска развития ВТЭО в нейрохирургии и других хирургических областях используется метод стратификации по шкале Caprini [23]. Вместе с тем важно подчеркнуть, что данная универсальная шкала не всегда учитывает принципиальные особенности, которые характерны исключительно для нейрохирургических больных. Также на сегодняшний день имеет место

тенденция развития персонафицированного подхода к пациенту, когда происходит переход от универсальных шкал к узко специализированным, что обусловлено потребностями работы с конкретными категориями пациентов.

Общепринятыми факторами риска развития ВТЭО считаются возраст пациента старше 60 лет, длительные хирургические вмешательства (более 4 часов), тромбофилия, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ВТЭО в анамнезе, ожирение. В нейрохирургии к этим факторам добавляются опухоли центральной нервной системы (ЦНС), в том числе злокачественные и, как следствие, гиперкоагуляция, травмы, острые нарушения мозгового обращения (ОНМК), приводящие к неврологическому дефициту в виде парезов и снижения мобильности. Таким образом, подавляющее большинство нейроонкологических больных относятся к группе пациентов с высоким риском ВТЭО, что вынуждает обращать особое внимание на профилактику ВТЭО в данной группе пациентов.

Принципиально основные меры профилактики ВТЭО можно разделить на механические (эластические чулки, перемежающаяся пневмокомпрессия) и медикаментозные (низкомолекулярный или нефракционированный гепарин) [18, 29]. Систематический обзор показал, что фармакопрофилактика у нейрохирургических пациентов снижает риск постоперационного развития ТГВ на 42% [48, 54].

По мнению большинства авторов, наиболее подходящими на роль фармакопрофилактики является низкомолекулярный (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ). Вместе с тем в данном случае значительно повышается риск возникновения геморрагических осложнений, что является достаточно существенным недостатком, создавая своего рода коллизию в нейрохирургии: пациент может оказаться одновременно как в группе высокого риска развития ВТЭО, так и иметь высокий риск геморрагических осложнений. Именно нахождение баланса и оптимальной тактики ведения таких больных и является главным вопросом, требующим решения.

Даже при выполненном без особенностей нейрохирургическом вмешательстве ВТЭО могут оказать различные негативные последствия на

течение болезни и даже в ряде случаев повлечь за собой летальный исход. В группе нейрохирургических пациентов, описанной в «Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО», есть один параграф, который содержит не слишком конкретные формулировки, не полностью отражающие особенности осложнений в нейрохирургии [9]. В настоящее время не существует специфических алгоритмов для оценки риска и профилактики ВТЭО у нейрохирургических пациентов, в то время как они уже давно существуют в ортопедии, онкологии, акушерстве, гинекологии и других медицинских областях. Поэтому необходимо разработать и внедрить методы оценки риска, скрининга и профилактики ВТЭО для нейрохирургических пациентов. Более того, нейрохирургические больные представляют собой весьма неоднородную группу в силу большого разнообразия патологии и методов хирургического вмешательства, что вынуждает рассматривать проблему ВТЭО в нейрохирургии как в общем контексте, так и фокусироваться на конкретных группах больных в зависимости от патологии [2].

**Цель работы** – улучшение результатов лечения пациентов нейрохирургического профиля путем разработки и изучения эффективности комплекса мер для скрининга и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Задачи:**

1. Разработать и провести клиническую валидацию алгоритма для дооперационной стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических пациентов.

2. Изучить частоту, общие и специфические факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных с опухолями головного мозга, включая параметры, связанные с пациентом, патологией и лечебным процессом.

3. Уточнить прогностическую ценность уровня D-димера фибрина в крови в оценке риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

4. Изучить влияние применения фармакопрофилактики венозных тромбоемболических осложнений на частоту развития и тяжесть геморрагических осложнений у пациентов, прооперированных по поводу опухолей головного мозга.

**Научная новизна:**

1. Впервые разработана принципиально новая шкала стратификации риска венозных тромбоемболических осложнений для нейроонкологических больных с учетом характеристик, связанных с пациентами, патологией, оперативным вмешательством, а также данных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

2. Впервые на большом клиническом материале у пациентов, прооперированных по поводу новообразований головного мозга с разным возрастно-половым составом, различными локализациями и морфологическими типами опухолей, оценены прогностическая значимость факторов риска развития венозных тромбоемболических осложнений после операции и риск развития геморрагических осложнений у больных, получающих гепарин с целью профилактики венозных тромбоемболических осложнений.

3. Впервые доказано отсутствие влияния раннего назначения низкомолекулярного гепарина с целью фармакопрофилактики венозных тромбоемболических осложнений на частоту интракраниальных геморрагических осложнений после удаления опухолей головного мозга.

4. Впервые традиционные способы профилактики венозных тромбоемболических осложнений (механические и фармакологические) сгруппированы в комплексы мероприятий, учитывающие группу риска венозных тромбоемболических осложнений в соответствии с алгоритмом стратификации риска, дополнены скрининговым ультразвуковым исследованием вен нижних конечностей.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость работы состоит в идентификации частоты и факторов риска развития ВТЭО у пациентов после нейрохирургических вмешательств. Установлена значимая роль

морфологического типа опухоли головного мозга в развитии ВТЭО. Показано, что анализ клинико-anamнестических факторов риска ВТЭО обладает большей чувствительностью в сравнении с анализом уровня D-димера фибрина в крови в стратификации риска ВТЭО.

Практическая значимость работы состоит в усовершенствовании подходов к стратификации риска, скринингу и профилактике ВТЭО после нейрохирургических вмешательств. Показана целесообразность выделения групп риска ВТЭО на дооперационном периоде, высокая частота ВТЭО у нейроонкологических пациентов. Обоснована целесообразность сплошного скрининга ВТЭО с применением УЗИ вен нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде. Доказана безопасность в отношении внутричерепных кровоизлияний активного применения НМГ для профилактики ВТЭО после удаления опухолей головного мозга. Предложены индивидуальные комплексы мер по профилактике ВТЭО в зависимости от группы риска. Алгоритм ранней стратификации риска и комплекс мероприятий по скринингу и профилактике ВТЭО внедрены в образовательный процесс на кафедре нейрохирургии Новосибирского государственного медицинского университета и повседневную практику Федерального центра нейрохирургии г. Новосибирска, что позволило повысить качество оказания медицинской помощи.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена как Ретроспективное, нерандомизированное исследование в нескольких группах с использованием кросс-секционных и лонгитудинальных подходов. Анализ данных обследования в пред- и послеоперационном периодах проводился в трех группах взрослых пациентов: 7914 больных с различной нейрохирургической патологией для валидации алгоритма стратификации риска ВТЭО, 610 больных с опухолями головного мозга для выявления частоты и факторов риска ВТЭО при различных видах опухолей, 3266 больных с опухолями головного мозга для выявления взаимосвязи между применением фармакопрофилактики ВТЭО и риском интракраниальных геморрагических осложнений.

В ходе работы применялись такие методы исследования как:

1. Клинический осмотр
2. Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей
3. Анализ содержания D-димера фибрина в крови
4. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга
5. МСКТ-ангиопульмонография

На всех этапах исследования оценивались взаимосвязи между клиническими характеристиками и данными лабораторных и инструментальных методов исследования с использованием рангового корреляционного анализа, многофакторного регрессионного анализа, многофакторного логистического анализа, дискриминантного анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанный алгоритм стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических пациентов продемонстрировал высокую прогностическую эффективность. Скрининг и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений должны включать в себя объем мероприятий, соответствующий степени риска венозных тромбоэмболических осложнений для каждого пациента.

2. Ранняя фармакопрофилактика венозных тромбоэмболических осложнений с применением низкомолекулярного гепарина не приводит к повышению риска геморрагических осложнений у пациентов, оперированных по поводу опухолей головного мозга.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** В работе использованы современные методы исследования: УЗИ вен нижних конечностей, МСКТ-ангиопульмонография, МСКТ головного мозга, анализ D-димера фибрина в крови. Достоверность и обоснованность результатов исследования определяется достаточным объемом выборки, соответствием дизайна поставленным целям и задачам, системностью исследовательских процедур и применением современных методов статистического анализа информации.

По теме работы автором опубликованы 8 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, которые включены в Перечень рецензируемых научных изданий категории К1, из них 4 – в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus, глава в монографии, 3 тезиса научных конференций.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), ежемесячном заседании Сибирской Ассоциации нейрохирургов «Сибнейро» (Сургут, август 2020), Конференции нейрохирургов Северо-западного федерального округа (Санкт-Петербург, 2021), научно-практической конференции Проблемы медицины и биологии (Кемерово, 2021), Всероссийском съезде нейрохирургов (Москва, 2021), III Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, 2022), Конгрессе Европейской ассоциации нейрохирургических сообществ (EANS) (Сербия, Белград, 2022).

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования), заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы, изложена на 86 страницах компьютерного текста (без списка литературы), иллюстрирована 13 рисунками и 24 таблицами. Список литературы включает 110 источников, из них отечественных – 11, зарубежных – 99.

\*\*\*

Автор выражает благодарность коллегам, без которых выполнение данного труда было бы невозможно. Научному руководителю – доктору медицинских наук Джамилю Афетовичу Рзаеву. Консультантам – кандидатам медицинских наук Галине Ивановне Мойсак и Владимиру Эдуардовичу Гужину, кандидату физико-математических наук Евгении Валерьевне Амелиной. Докторам отделений функциональной, лучевой и лабораторной диагностики за проведение исследований, результаты которых использовались в данной работе, в особенности Наталье Михайловне Робакидзе, Елене Андреевне Филимоновой и Юлии Фёдоровне Сташко.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология

По данным популяционных эпидемиологических исследований ВТЭО являются одними из ведущих по частоте встречаемости и летальности сердечно-сосудистых катастроф. Ежегодно ТЭЛА регистрируется у 10 миллионов пациентов [77]. При этом расширение доступности и совершенствование методов диагностики обуславливает тенденцию к увеличению выявляемости ВТЭО, которая четко прослеживается в течение последних лет [35, 36, 53, 58, 89, 107]. В то же время развитие методов профилактики и лечения ВТЭО привели к значимому снижению летальности [11, 35, 36, 107, 108, 109].

Любое хирургическое вмешательство является фактором риска развития тромбозов за счет активации свертывающей системы крови в ответ на хирургическую травму. Таким образом ВТЭО развившиеся после оперативного вмешательства являются одной из наиболее частых причин летальных исходов и удлинения госпитализации в раннем послеоперационном периоде. Чаще всего развитие ВТЭО имеет место после ортопедических вмешательств, тем не менее в нейрохирургии венозная тромбозная эмболия также встречается не редко.

По оценкам различных авторов частота ВТЭО у пациентов с опухолями головного мозга может составлять 3-33% [7, 26, 33, 87, 106]. Вместе с тем, эти данные являются достаточно противоречивыми.

Проблеме ВТЭО в нейрохирургии посвящен ряд работ, написанных и опубликованных в последние годы. Многие из них основаны на американской мультицентровой базе данных National Surgical Quality Improvement Project (NSQIP) [13, 33, 43, 74, 87]. Данная база предъявляет достаточно строгие критерии к установлению диагноза послеоперационного ВТЭО, а именно, учитываются только тромбозы, развившиеся в течение 30 дней после первичного оперативного вмешательства, они должны быть подтверждены данными

венографии, компьютерной томографии, УЗИ или любых иных методов обследования, в результате чего пациенту потребовалась имплантация кава-фильтра или была назначена соответствующая антикоагулянтная терапия.

Так, например, Cote et al (2016) изучили частоту встречаемости ВТЭО среди пациентов после удаления опухолей головного мозга. Среди 19409 оперированных пациентов ВТЭО развились у 629, что составило 3,2% [18].

Piper et al (2017) опубликовали данные своей работы, которая охватила 22 434 пациента из базы данных NSQIP перенесших операцию на позвоночнике и спинном мозге. Авторы привели общую частоту встречаемости ВТЭО – 1,1%, при этом асимптомная ТГВ развилась у 0,8%; ТЭЛА – у 0,4%; а одновременно ТГВ и ТЭЛА – у 0,1% оперированных больных [74].

Goel et al (2018) также изучали данные NSQIP. В это исследование были включены все плановые открытые операции на головном мозге за период с 2006 по 2015 год: всего 32 695 пациентов. Авторы изучали осложнения, ассоциированные с летальностью в плановой нейрохирургии. Частота ВТЭО была оценена как 2,8% (912 пациентов), среди них 64 случая (0,2%) фатальной ТЭЛА. В заключении ВТЭО сами по себе (без сочетания с другими осложнениями) не были включены в число факторов, ассоциированных с повышенной летальностью [43].

В исследование Senders et al (2018) вошло 7376 пациентов, перенесших удаление первичных злокачественных опухолей головного мозга в течение 10-летнего периода. Общая частота ВТЭО составила 257 случаев (3,5%): ТГВ – 192 случая (2,6%), а ТЭЛА – 107 случаев (1,5%). При этом ВТЭО заняли второе место по частоте среди «больших» осложнений, встречающихся у данных пациентов [87].

Существуют альтернативные исследования, которые были проведены в разное время. К примеру, в 2015 году исследование, проведенное Smith и его коллегами, оценивало частоту ВТЭО у пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга. В этом моноцентровом когортном исследовании были применены методы УЗИ вен ног и компьютерной томографии легких в течение 10

лет. Результаты показали, что частота развития ВТЭО составила 15,7%, что соответствует 53 пациентам из 336. Важно отметить, что это исследование было проведено только у пациентов с симптомами тромбоэмболии легочной артерии или глубокого венозного тромбоза. Рутинный скрининг ВТЭО не проводился.

Еще одно исследование, проведенное Natsumeda и его коллегами в 2017 году, изучало пациентов, которые прошли краниальные нейрохирургические операции. У 26,1% из них (24 пациента из 92) были обнаружены ВТЭО. В данном случае для диагностики использовались компьютерная томография и ультразвуковое исследование вен нижних конечностей [65].

В 2019 году в Сингапурской Университетской клинике было проведено исследование Cheang et al. Авторами была изучена частота встречаемости ВТЭО за двухлетний период после совершения плановых нейрохирургических вмешательств. На третьи и седьмые сутки после проведения операционного вмешательства пациентам проводилось УЗИ вен нижних конечностей. У 1,2% и у 10% из 170 человек были выявлены ТЭЛА и ТГВ соответственно [27].

Данные, посвященные проблеме ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля, собранные за последние двадцать лет, отражены в таблице 1.1.

Существует определенная разница в зависимости от диагностических методов и используемого дизайна исследования, проявляющаяся в частоте встречаемости ВТЭО. В работах, основанных на мультицентровой базе NSQIP, наивысшая оценка частоты ВТЭО составляет всего лишь 3,5% [18, 43, 87]. Причиной тому может служить тот факт, что для включения пациентов в группу ВТЭО используются жесткие критерии, таким образом, учитывались только те тромбозы, которые потребовали имплантации кава-фильтра и назначение антикоагулянтной терапии. В то же время в сообщениях некоторых авторов, основанных на моноцентровом дизайне и мета-анализах, значения значительно выше: от 3% до 33% [14, 27, 33, 54, 65, 67, 93].

Таблица 1.1 – Перечень научных работ по проблеме ВТЭО у нейрохирургических пациентов

Автор	Год	Тип исследования	Группа пациентов	N пациентов	Методы диагностики		Частота	
					ТГВ	ТЭЛА	ТГВ	ТЭЛА
Constantini [32]	2001	РКИ	Опухоли ГМ	103	КО	-	3,9%	-
Goldhaber [44]	2002	РКИ	Опухоли ГМ	150	УЗИ	КТ	9,3%	0%
MacDonald [60]	2003	РКИ	Плановая краниотомия	100	КО, УЗИ, Венография	Спирометрия, КТ, КТ-пульмонография	2%	0%
Kurtoglu [57]	2004	РКИ	ЧМТ, ПСМТ	120	УЗИ	КТ	5,8%	5%
Epstein [38]	2005	Когортное	ДДЗП ШОП	200	КО, УЗИ	КТ	4%	1,5%
Epstein [39]	2006	Когортное	ДДЗП ПОП	139	КО, УЗИ	КТ	2,8%	0,7%
Smith [91]	2014	Когортное	Опухоли ГМ	336	УЗИ	КТ-пульмонография	15,7%	
Hamidi [46]	2015	РКИ	Плановая спинальная	89	КО, УЗИ	-	3,3%	-
Natsumeda [65]	2017	Когортное	Опухоли ГМ	92	УЗИ, КТ	-	26,1%	-
Cheang [27]	2019	Когортное	Плановая краниотомия плановая спинальная	170	УЗИ	КТ-пульмонография	10%	1,2%

Примечание – РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ГМ – головной мозг, ЧМТ – черепно-мозговая травма, ПСМТ – позвоночно-спинномозговая травма, ДДЗП – дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, ШОП – шейный отдел позвоночника, ПОП – поясничный отдел позвоночника, КО – клинический осмотр.

Такие различия можно объяснить тем, что используемые диагностические методы могут отличаться по своей чувствительности и специфичности. Кроме того, важную роль играют частота проведения скрининга ВТЭО, уровень знаний специалистов о ВТЭО и отсутствие универсального алгоритма для диагностики и профилактики ВТЭО. Для выявления ВТЭО может использоваться тотальный скрининг или же применяться диагностика развития клинических признаков тромбоза. В данном случае используются принципиально разные подходы, но при скрининге частота выявления осложнений является более высокой. Это

связано с тем, что ведется диагностирование асимптомных ТГВ и ТЭЛА. Тотальный скрининг проводился в исследовании Carraba et al в 2018 году. Помимо скрининга в данном случае проводилось перфузионное исследование легких и УЗИ вен нижних конечностей для пациентов после удаления менингиом головного мозга. В исследование вошли 275 пациентов, у 82 из них (29,8%) были выявлены ВТЭО, в то время как только 4,4% (12 человек) продемонстрировали симптомы ТГВ и ТЭЛА. Следовательно, так называемый «активный» способ позволил выявить ВТЭО в 85% случаев [24].

В 2019 году Agarwal et al проводили проспективное исследование эффективности алгоритма профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Исследование продолжалось на протяжении двух лет и включало 11436 пациентов нейрохирургического профиля. Всего в 0,6% случаев (у 70 пациентов) были выявлены ВТЭО. Из их числа также выявлено 42 случая ТЭЛА и 28 случаев ТГВ. Таким образом, общая частота встречаемости ВТЭО оказалась достаточно низкой. Вместе с тем важно подчеркнуть значительную неоднородность исследуемой группы. Большинство пациентов перенесли спинальные и открытые краниальные операции. У 11% пациентов использовалась стереотаксическая радиохирurgia. 10% были подвергнуты эндоваскулярным процедурам. Кроме того, в исследовании были учтены операции на периферических нервах и ликворшунтирующие операции. Для проведения скрининга венозной тромбоэмболии (ТГВ) использовались компьютерная томография и ультразвуковое исследование. Анализ распределения ВТЭО по различным патологиям показал, что наибольшая частота ВТЭО наблюдалась у пациентов со спинальными деформациями и составила 6,7%. Пациенты, прошедшие открытые цереброваскулярные операции, составили 6,5%. У пациентов с различными внутричерепными гематомами частота ВТЭО составила 3,2%, а у пациентов со спинальными травмами - 2,4% [13].

Таким образом можно резюмировать, что у пациентов нейрохирургического профиля оценка риска развития ВТЭО является неоднозначной. Большинство исследователей согласны с тем, что на сегодняшний день остается актуальной

проблема разработки объективных методов стратификации риска и безопасной профилактики венозных тромбозмболических осложнений.

## 1.2 Факторы риска развития ВТЭО

На сегодняшний день являются хорошо изученными факторы развития риска венозных тромбозмболических осложнений и их патогенез. Актуальной по-прежнему остается триада тромбообразования Вирхова:

- 1) венозный стаз;
- 2) повреждение эндотелия;
- 3) гиперкоагуляция.

Неспецифические факторы риска претерпевали различные изменения на протяжении времени. Данная классификация усложнялась и трансформировалась. Наиболее полной версией классификации в настоящее время является представленная в таблице 1.2 версия, предложенная Sewell & Payne в 1993 году [88].

Пациенты нейрохирургического профиля представляют собой особую категорию больных. Это связано, в первую очередь, с течением заболеваний, а также особенностями хирургических вмешательств. Поэтому для таких пациентов общие факторы риска ВТЭО дополняются рядом специфических факторов.

Риск тромбозмболии и тромбоза существенно возрастает при наличии различных злокачественных новообразований, включая опухоли головного мозга [63, 86, 92, 93, 94, 97, 104]. В исследовании Stein et al (2006) проводилось сравнение частоты ВТЭО среди пациентов, имеющих злокачественные образования. При этом чаще всего ВТЭО встречались у больных с заболеваниями поджелудочной железы. На втором месте по частоте осложнений находились больные с опухолями головного мозга [96]. Причина именно такого распространения осложнений обусловлена возникающей секрецией

глиобластомой тканевого фактора тромбообразования, а также других различных прокоагулянтов [63, 73, 84].

Таблица 1.2 – «Общие факторы риска развития ВТЭО (по J.A. Sewell & O.K. Payne)

<p>Венозный стаз:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) венозная патология нижних конечностей;</li> <li>2) длительный постельный режим или иммобилизация;</li> <li>3) застойная сердечная недостаточность;</li> <li>4) нарушения в двигательной сфере (параличи, парезы);</li> <li>5) длительные оперативные вмешательства (длительность анестезии более 45 минут).</li> </ol>	
<p>Повреждение интимы:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) травма (спинальные, тазовой области и нижних конечностей);</li> <li>2) предстоящие или перенесенные большие хирургические вмешательства (особенно при вовлечении нижних конечностей, брюшной полости и тазовой области).</li> </ol>	
<p>Гиперкоагуляция, выявленная до операции. В зависимости от причин ее подразделяют на:</p>	
<p>А. Первичную (так называемые тромбофилии):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) недостаточность антитромбина III;</li> <li>2) недостаточность С-протеина;</li> <li>3) недостаточность S-протеина;</li> <li>4) мутация фактора V Leiden;</li> <li>5) мутация 20210А протромбина;</li> <li>6) дисфибриногенемия;</li> <li>7) гипергомоцистинемиа;</li> <li>8) антитела к кардиолипину.</li> </ol>	<p>Б. Вторичную:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) опухоли;</li> <li>2) беременность (особенно в послеродовом периоде);</li> <li>3) использование оральных контрацептивов;</li> <li>4) нефротический синдром;</li> <li>5) миелопролиферативный синдром;</li> <li>6) волчаночные;</li> <li>7) антикоагулянты / антифосфолипидный синдром;</li> <li>8) химиотерапия в высоких дозах;</li> <li>9) гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоз;</li> <li>10) ожирение;</li> <li>11) эндокринопатии (сахарный диабет);</li> <li>12) возраст более 40 лет;</li> <li>13) курение более 35 сигарет в день» [88].</li> </ol>

В ряде работ описан повышенный риск венозной тромбоэмболии у пациентов с аденомами гипофиза [62, 97]. Это объясняется рядом причин: «наличием коагулопатии по причине повышения факторов свертывания VIII, IX, фактора фон Виллебранда, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена – 1 у пациентов с синдромом Кушинга, который встречается при аденомах гипофиза, а также ожирением у большинства пациентов данной группы» [41, 101].

Риск тромбообразования также возникает в случаях венозного стаза, который может иметь место после операционных вмешательств на головном мозге или позвоночнике. Такие операции, как правило, являются достаточно продолжительными по времени, при их течении пациент долго находится в вынужденной позиции на операционном столе, что неизбежно влечет за собой различные осложнения.

Формированию тромбов также может способствовать оксидативный стресс и выброс факторов воспаления, что также нередко возникает в ходе длительных оперативных вмешательств [20, 103]. Подтверждение этому находится в различных исследованиях [21, 33], в частности, в статье Bekelis et al, написанной в 2017 году, где был проведен детальный анализ нейрохирургических вмешательств, проведенных в 94747 случаях за период 2005-2012 годов. Венозные тромбоэмболические осложнения в данной группе пациентов составили всего 1%. В количественном отношении это было выявлено 1358 раз. Также исследователи обратили внимание на повышение более, чем в 6 раз риска ВТЭО в связи с увеличением длительности операции выше 265 минут по сравнению с операциями, продолжающимися до 130 минут. Риск длительных операций был увеличен в 3 раза в сравнении с операциями, продолжающимися 164-201 минуту [21].

Специфические факторы риска развития ВТЭО включают наличие неврологических дефицитов в виде плегий, парезов, угнетения уровня бодрствования и пр. Также к факторам риска можно отнести длительное применение глюкокортикостероидов. Это особенно актуально для пациентов, имеющих различные опухоли или же находящихся достаточно долгое время в отделениях реанимации, анестезиологии и пр. [16, 17, 38, 55, 74, 81].

В таблице 1.3 отражены основные специфические факторы риска ВТЭО у больных нейрохирургического профиля.

Таблица 1.3 – Специфические факторы риска развития ВТЭО у нейрохирургических больных

«I. Нарушения в двигательной сфере:
1) параличи и парезы (пара- и тетрапарезы); 2) нарушения статики и походки при опухолях задней черепной ямки; 3) угнетение уровня бодрствования.
II. Гиповолемия:
1) дегидратация, гемоконцентрация вследствие нарушения питьевого режима; 2) вынужденный постельный режим; 3) дегидратация в результате применения диуретиков в терапии отека мозга или особых состояний (например, церебральный сольтеряющий синдром при субарахноидальном кровоизлиянии).
III. Высокая частота эндокринно-обменных нарушений при опухолях хиазмально-селлярной области.
IV. Нарушения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, специфические для нейрохирургических больных:
1) массивная травма мозгового вещества с высвобождением тканевого тромбопластина (главным образом при ЧМТ (локальный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания); 2) локализация опухоли в гипоталамусе с нарушением нейрогенной регуляции гемостаза; 3) продукция опухолями активных в отношении системы гемостаза веществ; 4) менингиомы (продуцируют фибринолитики, но после их удаления происходит быстрое изменение функции системы гемостаза противоположного характера); 5) метастатические опухоли (в особенности при не удаленном или «неудалимом» первичном очаге)» [5].

### 1.3 Методы стратификации риска ВТЭО

Определения групп риска развития ВТЭО является в настоящее время чрезвычайно актуальной. При совокупной оценке факторов риска всех пациентов Chibbaro et al стратифицировали на 3 уровня риска ВТЭО:

«1) низкий уровень риска: пациенты моложе 40 лет, в анамнезе нет факторов риска, предстоит относительно небольшое вмешательство (до 60 минут);

2) умеренный уровень риска: пациенты старше 40 лет, в анамнезе есть факторы риска (ожирение, применение контрацептивов и т.д.), предстоит длительное хирургическое вмешательство (1-4 часа);

3) высокий уровень риска: имеется случай ВТЭО, курс радио- или химиотерапии, сердечные импланты, оперативное вмешательство более 4 часов или по поводу резекции опухоли» [29].

В настоящее время существует достаточно большое количество способов, позволяющих стратифицировать риск ВТЭО. При этом из них «наиболее удобным в применении является метод, который описан в Российских клинических рекомендациях по диагностике и профилактике ВТЭО. Кроме того, используется так называемая шкала Carini, включающая модификацию Американской коллегии торакальных врачей» [9, 23]. В отечественных клинических рекомендациях описан способ, который позволяет подразделить пациентов на группы с разными уровнями риска развития ВТЭО. Согласно этому способу, пациенты классифицируются как низкий, умеренный или высокий риск ВТЭО. При этом существует достаточно большое количество различных факторов риска, их насчитывают до двадцати пяти. Важно подчеркнуть, что большая часть из этих факторов к популяции плановых больных нейроонкологического профиля являются неприменимыми. Так, например, все нейрохирургические оперативные вмешательства относят к так называемым «большим» операциям. Данные операции выступают одним из основных факторов риска в указанных шкалах [9]. Проблема состоит в том, что обозначенный способ относит к группе высокого риска практически всех нейрохирургических больных. Поэтому его применение в нейрохирургической клинике является бессмысленным.

В настоящее время существует достаточно большая доказательная база эффективности предложенной шкалы Carini. В ее основе находятся исследования пациентов различных профилей с общим числом наблюдений, которое составляет свыше 16000 [20, 69, 90]. Пациенты классифицируются на группы с очень низким, низким, умеренным и высоким риском развития ВТЭО в соответствии с данной шкалой. Вероятность развития ВТЭО в этих группах составляет менее 0,5%, 1,5%, 3% и 6% соответственно. За исключением группы с высоким риском, эти цифры согласуются с результатами исследования, которые составляют 0,65%, 1,81% и 12,61% для групп с низким, умеренным и высоким

риском соответственно. Вместе с тем необходимо отметить, что группа риска может быть необоснованно завышена по ряду причин. Например, длящаяся свыше 45 минут операция считается большим вмешательством. При этом таковым вмешательством является практически любая нейрохирургическая операция. Поступая на декомпрессию срединного нерва при синдроме карпального канала, пациент в возрасте 60-74 лет с ожирением и варикозной болезнью вен по шкале Carpiní наберет 5 баллов. Такое же количество баллов получит пациент с выявленной глиобластомой. Таким образом, они оба окажутся в группе высокого риска развития ВТЭО.

В 2013 году Баринов с соавторами занимался оценкой клинической значимости шкалы Carpiní при прогнозировании ВТЭО у больных хирургического профиля. Всего в исследовании приняли участие 74 нейрохирургических пациента [1]. По мнению авторов исследования, «количество баллов по шкале Carpiní коррелирует с частотой развития ВТЭО. При этом внутри группы высокого риска (больше 5 баллов) выявлено еще одно пороговое значение в 11 баллов, при превышении которого шансы развития ВТЭО ощутимо повышаются, на основании чего они предлагают выделять еще одну группу «крайне высокого риска» [1]. Порог вхождения для больных нейрохирургического профиля является достаточно низким. Это связано с наличием значительной неоднородности внутри группы пациентов с высоким риском, которые представлены весьма широко, мешая тем самым отражению реальной клинической ситуации.

Еще один метод стратификации риска ВТЭО в нейрохирургии предложен в работах Kimmell et al (2014) и Algattas et al (2015). После исследования 10477 пациентов были выделены и суммированы факторы риска различного характера: пред-, интра- и послеоперационные. При увеличении количества факторов риска была отмечена прямая прогрессия частоты венозных тромбоэмболических осложнений, а также смертность. Это было особенно очевидно при наличии четырех и более факторов риска, что отражено в таблице 1.4 [16, 55].

Таблица 1.4 – Частота ВТЭО и летальность в зависимости от количества факторов риска (Algattas & Kimmel (2015))

Факторы риска	Количество факторов риска	ВТЭО (%)	ТГВ (%)	ТЭЛА (%)	Смертность (%)*
Предоперационные	0	0*	0	0	0.2
ИВЛ					
Экстренная операция					
ИМТ>30	1	0.7*	0.4*	0.3*	1
Возраст >60 лет					
Применение стероидов	2	1.9*	1.1*	1.1	5.2
Опухоль головного мозга					
Негроидная раса	3	2.6	1.9	1.2	13.5
Зависимый статус					
Нарушения чувствительности	4	4.4*	3.3*	1.7	20.1
Предоперационный койко-день > 4					
Интраоперационные	5	6.6*	4.9*	2.5*	19.3
Риск по шкале ASA 4-5					
Послеоперационные	6	9.6*	7.8*	2.1	16.5
ИВЛ > 48 часов					
Инфекция	>7	15.7*	13.7*	3.1*	24.3
Реоперация					

Примечание – \* – статистически значимые данные

## 1.4 Методы профилактики ВТЭО

Как уже было сказано выше, методы профилактики ВТЭО по принципу действия делятся на механические (компрессионный трикотаж, аппаратная перемежающаяся пневмокомпрессия) и медикаментозные (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин), также применяется их комбинация. В настоящее время чрезвычайно важным является определение подходящей тактики, которая позволила бы достигнуть в отношении ВТЭО максимального профилактического эффекта. При этом также необходимо стремиться к минимизации рисков геморрагических осложнений, вызванных применением антикоагулянтов.

Компрессионный трикотаж широко применяется в механической профилактике ВТЭО. Обычно это специальные чулки с градуированным давлением, которые оказывают сжимающее воздействие на поверхностные вены нижних конечностей. Это повышает скорость кровотока в глубоких венах ног и уменьшает стаз крови, что препятствует образованию тромбов [15]. Множество исследований подтверждают, что компрессионный трикотаж является эффективным средством профилактики ВТЭО. Его использование снижает риск развития ВТЭО более чем на 60% по сравнению с плацебо. [80, 82, 83].

При использовании аппаратной перемежающейся пневмокомпрессии (ППК) нижних конечностей осуществляется мультимодальный механизм профилактики. Отток венозной крови содействует прекращению явлений стаза, что имеет место при циклическом сжатии-расслаблении нижних конечностей. Также в данном случае, использование компрессионного трикотажа увеличивает скорость кровотока в области, что приводит к росту напряжения сдвига эндотелиоцитов. В результате этого происходит выделение ингибитора фактора тканевого пути гемостаза в кровь, что создает антитромботический эффект. Кроме того, наблюдается фибринолитический и сосудорасширяющий эффект за счет тканевого активатора плазминогена и оксида азота соответственно [28, 31, 75]. Однако важно помнить, что использование ППК противопоказано при флотирующих тромбах и остром тромбозе нижних конечностей.

В рандомизированном исследовании Turpie et al. (1989) 239 нейрохирургических пациентов были разделены на три группы: группа, получавшая профилактику только в виде чулок (1), группа, получавшая чулки + компрессионный трикотаж (2), и контрольная группа без профилактики (3). Согласно полученным результатам, методы механической профилактики позволили снизить частоту ВТЭО более чем в 2 раза по сравнению с отсутствием профилактики: 8.8% в первой группе, 9.0% во второй группе и 19.8% в контрольной группе.[102].

В 2010 году Morris и его коллеги провели сравнительное исследование, где они сравнили различные механические методы профилактики ТГВ. После анализа

девяти клинических исследований была определена общая частота ТГВ, которая составила 5,9% при использовании компрессионного трикотажа и 2,9% при применении пневматических компрессионных устройств ППК. Важно отметить, что преимущество ППК перед компрессионным трикотажем было выявлено только в трех аспектах [64].

Chibbaro и его коллеги (2018) указывают, что после внедрения ППК в протокол профилактики ВТЭО для пациентов с высоким риском в нейрохирургии, частота развития ТГВ снизилась с 2,3% до 0,8%, а частота развития ТЭЛА снизилась с 0,9% до 0,18% [29].

Также существуют современные исследования, которые утверждают, что ППК и гепаринопрофилактика имеют одинаковую эффективность в профилактике ВТЭО у пациентов с высоким хирургическим риском и тяжелыми состояниями в реанимации [19, 72]. Эти данные позволяют считать замену гепаринопрофилактики на ППК, обоснованной для пациентов с высоким риском кровотечений без потери профилактической эффективности.

Венозный стаз, который возникает в венах нижних конечностей, играет важную роль в развитии ВТЭО. Поэтому ранняя активизация пациентов является достаточно эффективным методом профилактики. Таким образом, ее можно также отнести к механическим методам профилактики. [30, 51, 98].

Очевидно, что физические методы профилактики ВТЭО должны использоваться в качестве первичной меры для всех нейрохирургических пациентов, поскольку они практически не имеют противопоказаний. В случаях, когда это возможно (низкий или умеренный риск геморрагических осложнений), можно рассмотреть комбинированный подход, включающий и физические методы, и антикоагулянтную терапию, чтобы достичь более эффективного снижения риска ВТЭО.

Свыше 25 исследований профилактических модальностей, проведенных Zareba et al (2014), позволили заключить, что наиболее эффективным является комбинированный подход, включающий использование чулок или ППК + НМГ или НФГ [110].

В результате мета-анализа, проведенного Hamilton и соавторами (2011), было подтверждено, что комбинированная профилактика ВТЭО эффективна. При использовании гепарина для профилактики ВТЭО у 1000 пациентов после операции на головном мозге можно предотвратить 91 случай ВТЭО [48]. Khan и его коллеги (2018) в своем мета-анализе описали, что использование комбинированной профилактики снижает риск ВТЭО на 42% [54]. Эти выводы подтверждаются и в других мета-анализах и систематических обзорах, посвященных данной теме [14, 18, 50, 74, 105].

Нейромышечная стимуляция (НМС) — это метод профилактики ВТЭО, который выполняется с помощью электродов на коже для стимуляции мышц или нервов. Электрические импульсы вызывают сокращение мышц, что может быть эффективным способом предотвращения ВТЭО. Обзор Najibandeh et al. (2017) подтверждает большую эффективность НМС по сравнению с плацебо. Тем не менее, этот метод менее эффективен, чем лекарственная профилактика, и требует дальнейших исследований для получения более точных результатов. [45, 79].

Резюмируя вышесказанное, «наиболее эффективной тактикой по предотвращению ВТЭО показала себя комбинация механических методов профилактики в сочетании с введением НМГ» [44, 48, 67, 110]. Так, например, в мета-анализе Khan et al (2018) авторы констатируют, что использование механической компрессии вместе с НМГ позволяет снизить риск ВТЭО на 42% [54]. Исследование Taniguchi et al (2009) показало, что по данным МСКБ-ангиографии, частота ТГВ составляет 13,5%, ТЭЛА – 8,1% на фоне механической монопрофилактики, в связи с чем требуется дополнительная механическая профилактика с обязательным применением НМГ [99].

В данном случае необходимо подчеркнуть, что ряд специалистов испытывают значительные опасения при использовании НМГ. Влияние антикоагулянтной терапии на систему свертывания крови может вызвать различные осложнения, связанные с кровотечениями. Исследование Dickinson et al. (1998) указывает на увеличение частоты геморрагических осложнений послеоперационного периода при использовании эноксапарина натрия, что

привело к досрочному завершению исследования [37]. Представленная выше информация обуславливает актуальность темы исследования, подтверждая значимость исследования основ безопасности применения в нейрохирургической практике НМГ.

### **1.5 Безопасность применения антикоагулянтов**

Для нейрохирургической практики характерно возникновение геморрагических осложнений, которые могут иметь весьма негативные последствия. Полноценная комбинированная профилактика зачастую оказывается невозможной из-за потенциальной или реальной опасности кровоизлияний, возникающих у пациентов на фоне приема антикоагулянтов. Следовательно, изучение и доказательство безопасности гепаринопрофилактики можно считать ключевой задачей.

В ходе анализа Wang и его коллеги (2017) пришли к выводу, что использование препаратов, обладающих антикоагулянтными свойствами, существенно снижает риск возникновения венозной тромбоземболии. Однако, этому противостоит значительный риск возникновения геморрагических осложнений. В рамках данного исследования также был сделан вывод, что гепариновая профилактика не оказывает влияния на общую смертность [105]. В своей работе Hamilton и его коллеги (2011) также указывают на возможное увеличение частоты геморрагических осложнений при использовании антикоагулянтов, однако статистическая значимость этого факта не была подтверждена [48]. Мета-анализ, выполненный Algattas и соавторами (2018), также указывает на повышение риска геморрагических осложнений при гепариновой профилактике, отмечая, что применение низкомолекулярного гепарина относительно безопаснее, чем нефракционированного гепарина [17]. Однако исследование, проведенное Maski и его коллегами (2019) сравнивало эффективность и безопасность применения нефракционированного и

низкомолекулярного гепарина, и не выявило значимых различий ни в эффективности профилактики, ни в вопросах безопасности [61].

В работе Khan и его коллег (2018) при исследовании частоты внутричерепных кровоизлияний не было обнаружено статистически значимых различий между группой, получающей медикаментозную профилактику, и контрольной группой. Цифры составили 2.7% и 1.6% соответственно. Также не было выявлено значимых внечерепных кровотечений в экспериментальной (0.6%) и контрольной (0.8%) группах. «Малые» геморрагические осложнения в значимой частоте также не были обнаружены (3.6% и 2.6% соответственно). Подобные результаты позволили авторам сделать вывод о безопасности и достаточной эффективности комбинированной профилактики [54].

На основании исследования показателей, полученных от более чем 7000 пациентов в исследовании Chibarro et al (2018), был сделан вывод о том, что на фоне применения профилактики низкомолекулярным гепарином риск различных геморрагических осложнений не увеличивался [29].

На сегодняшний день существует достаточно ограниченное количество сведений об оптимальном сроке назначения НМГ. Согласно исследованию Kleidienst et al (2003) частота геморрагических осложнений не менялась при назначении НМГ в течение первых 24 часов после или накануне операции [57]. Вместе с тем, существует точка зрения, согласно которой назначать хемопрофилактику опасно в первые трое суток после операции в связи с сохранением наибольшего риска ВЧК [4, 6].

Таким образом, сведения о безопасности применения антикоагулянтов являются весьма противоречивыми. При этом, как подчеркивают большинство исследователей, существующий риск геморрагических осложнений оправдан с учетом эффективности медикаментозной профилактики ВТЭО. По усредненным показателям «применение комбинированной профилактики у 1000 нейрохирургических пациентов позволяет предотвратить около 90 случаев ВТЭО, при этом у 7 из них могут развиваться геморрагические осложнения» [48].

Анализ доступной литературы показал, что специфического подхода к методам стратификации риска и профилактики ВТЭО у нейроонкологических больных до сих пор не существует, оказались противоречивыми сведения о частоте ВТЭО и рациональной фармакопрофилактике у пациентов с опухолями головного мозга, включая сроки начала и окончания профилактических мер. Необходимость заполнения данных пробелов стала основой для формулировки цели и задач настоящего исследования.

## 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинического материала

В ходе исследовательской работы изучен клинический материал за период с января 2014 года по декабрь 2019 в Федеральном центре нейрохирургии г. Новосибирска (ФЦН). За это время прошли лечение 25426 пациентов в возрасте от 18 лет до 85 лет, средний возраст которых составил 50 лет. Из них в отделении спинальной нейрохирургии 9681, в отделении сосудистой нейрохирургии 7879, в отделении нейроонкологии 4135, в отделении функциональной нейрохирургии – 3731 (рисунок 2.1).

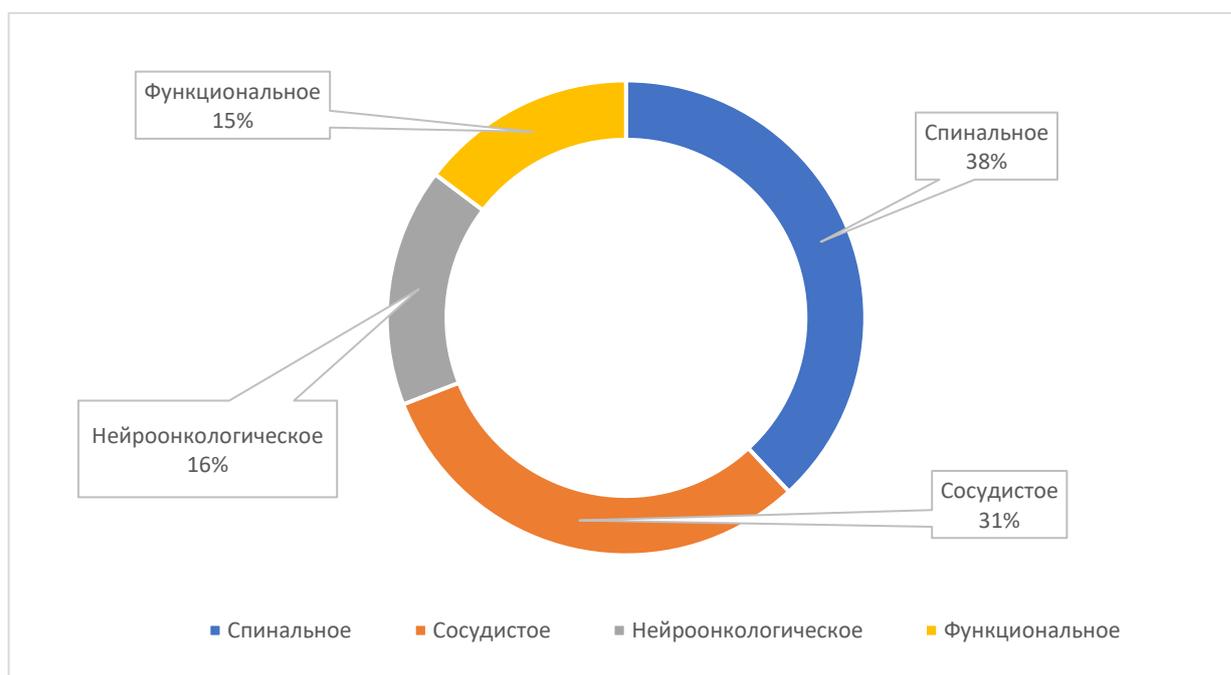


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов по отделениям

Поскольку тема профилактики ВТЭО достаточно обширна и требует изучения в нескольких аспектах для решения различных задач исследовательской работы были выделены 3 соответствующие группы (рисунок 2.2):

1) для изучения прогностической значимости алгоритма стратификации риска ВТЭО (см. ниже) была сформирована группа из всех пациентов, прошедших хирургическое лечение в 2018 и 2019 годах – 2 года с момента введения алгоритма в клиническую практику. В данную группу вошли 7914 пациентов. Подробное описание представлено в главе 3;

2) для изучения частоты и факторов риска ВТЭО у пациентов нейроонкологического профиля была сформирована группа из 610 пациентов оперированных по поводу опухолей головного мозга в 2019 году. Подробное описание представлено в главе 4;

3) безопасность применения НМГ для профилактики ВТЭО у пациентов после удаления опухолей головного мозга была изучена на 3266 пациентах отделения нейроонкологии с 2014 по 2019 год. Подробное описание представлено в главе 5.

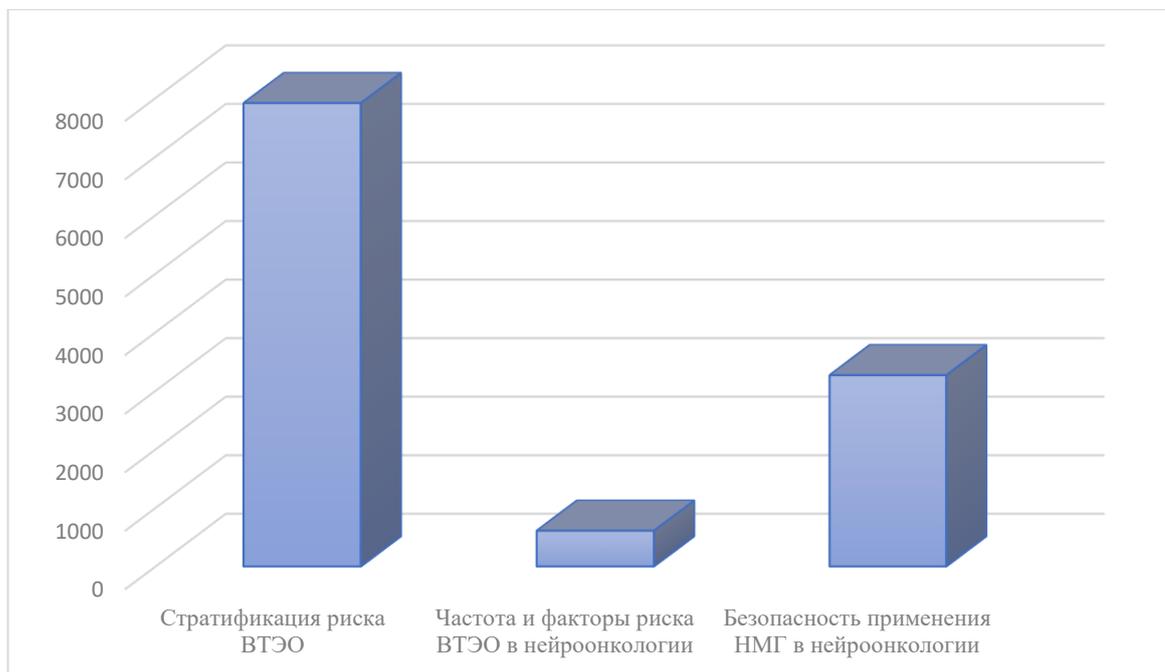


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по группам в соответствии с задачами исследования

### 2.1.1 Группа изучения эффективности алгоритма стратификации риска ВТЭО

В период с января 2018 года по декабрь 2019 года включительно в Федеральном центре нейрохирургии г. Новосибирска было проведено исследование, включающее контингент пациентов старше 18 лет. Общее количество исследуемых составляло 6614 человек. При этом каждая госпитализация, в рамках которой осуществлялось одно или несколько вмешательств оперативного характера, рассматривалась в качестве единицы анализа. В итоге был проведен анализ 7914 случаев, из которых исключены 138 случаев, касающихся пациентов с выявленными в момент госпитализации ТГВ или ТЭЛА. Достаточное разнообразие обнаруженных патологий и неоднородность групп пациентов обусловило их разделение на определенные когорты на основании типов проводимого оперативного вмешательства. С учетом большого количества выделенных когорт (13), для удобства далее по тексту они будут обозначаться: “2/1, 3/1, 4/1” и т.д. где первое число — это номер нейрохирургического отделения по профилю, а второе число — это условный номер группы пациентов по виду хирургического вмешательства (таблица 2.1, рисунок 2.2). В рамках первичного осмотра каждому пациенту лечащий врач проводил оценку риска возникновения ВТЭО. С этой целью использовался описанный выше алгоритм. Его реализация осуществлялась посредством соответствующего программного обеспечения по ведению электронных историй болезни 1С. В каждой из групп и среди всех пациентов в целом оценивалась как частота развития ВТЭО, так и летальность, возникающая в группах пациентов с низким, умеренным и высоким рисками.

Таблица 2.1 – Когорты пациентов

Когорта	Нейрохирургическое отделение			
	№ 2 Спинальное	№ 3 Сосудистое	№ 4 Нейроонкологическое	№ 5 Функциональное
1	декомпрессионные вмешательства на позвоночнике без инструментализации	микрохирургические вмешательства	объемные образования головного мозга и черепа	краниотомия в функциональной нейрохирургии (микровазкулярная декомпрессия, эпилепсия)
2	декомпрессионно-стабилизирующие вмешательства на позвоночнике с инструментализацией	эндоваскулярные вмешательства	реконструктивные вмешательства и ликворшунтирующие операции	вмешательства на периферических нервах
3	удаление опухолей позвоночника и спинного мозга	селективная церебральная/спинальная ангиография	-	пункционные и стереотаксические вмешательства в функциональной нейрохирургии (установка электродов различной локализации, глубокая стимуляция мозга, биопсия опухолей головного мозга)
4	пункционные процедуры на позвоночнике (биопсия, радиочастотная денервация, вертебропластика)	каротидная эндартерэктомия	-	-

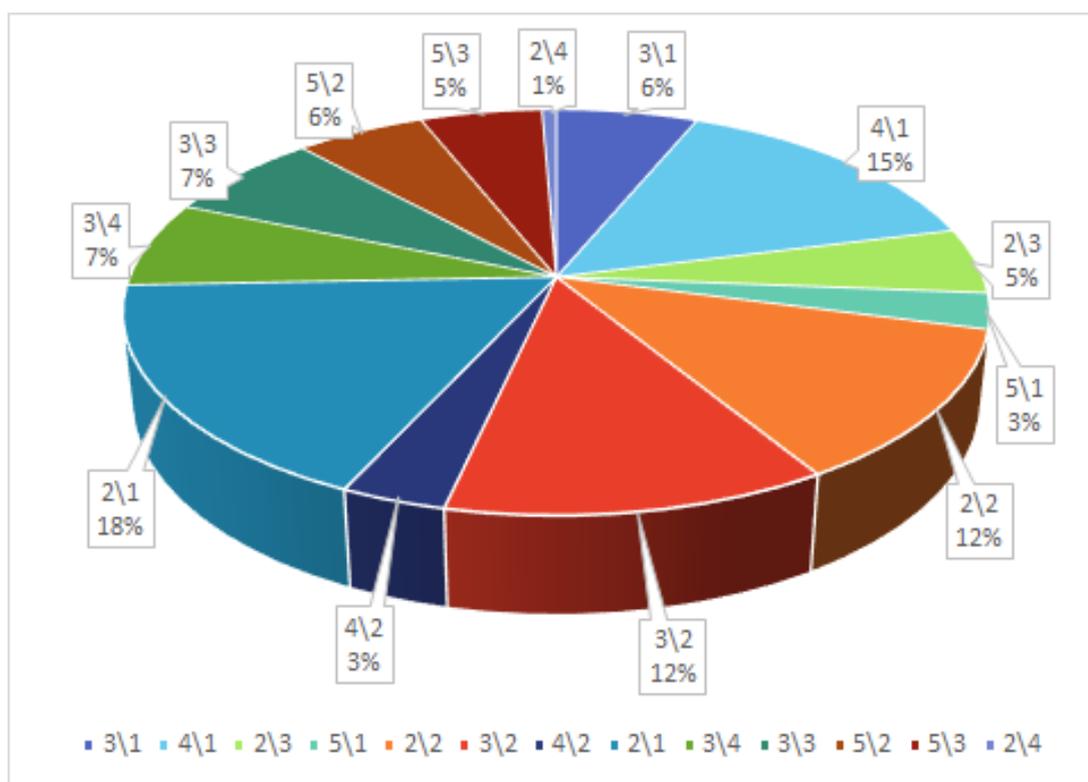


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по когортам. На выносках приведены номера отделений и % от общей численности случаев

### **Инструментальные исследования. Оценка частоты развития ВТЭО.**

Пациентам, составившим группы умеренного и высокого рисков, в течение первых послеоперационных суток проводилось УЗИ вен нижних конечностей. С пациентами группы низкого риска методика работы была другой: проведение инструментальных исследований осуществлялось лишь при наличии определенных показаний, например внезапное развитие одышки, нестабильность гемодинамики, асимметрия нижних конечностей и пр.

В ряде случаев проводилась МСКТ-ангиопульмонография. Данная процедура имела место при развитии клинических признаков ТЭЛА или при выявлении ТГВ с неблагоприятными характеристиками тромба.

При обнаружении тромба в глубоких венах нижних конечностей на основании данных дуплексного сканирования вен нижних конечностей пациентам устанавливался диагноз ТГВ. Тромбозы подкожных вен не расценивались как осложнение в виду низкой эмбологенности. Если по данным МСКТ-

ангиопульмонографии обнаруживалась закупорка ветвей легочных артерий, это становилось основанием для диагноза ТЭЛА.

**D-димер.** Современная научная литература содержит «описание метода оценки прогнозирования высокого риска ВТЭО. В основе данного метода лежит определение уровня D-димера фибрина» [8]. В группе из 217 пациентов проводился анализ частоты ВТЭО для оценки прогностической значимости. Показатели дооперационного уровня D-димера стали основанием для разделения пациентов на две группы. Первая группа включала пациентов со значением уровня ниже порогового (0,5 мкмоль/л), вторая – со значением выше порогового. Вышеописанный алгоритм в дальнейшем применялся для скрининга ТГВ с УЗИ вен нижних конечностей. Кроме того, в обеих группах также проводилось сопоставительное исследование показателей частоты развития ВТЭО.

### **2.1.2 Группа изучения частоты и факторов риска ВТЭО у пациентов с различными опухолями головного мозга**

В отделении нейроонкологии ФЦН г. Новосибирска проводился ретроспективный анализ историй болезни пациентов, в общем количестве 774 человека, которые проходили лечение с января по декабрь 2019 года после оперативных вмешательств по поводу опухоли головного мозга. После исключения не оперированных пациентов и оперированных по другим причинам (менингоцеле, дефекты черепа и пр.), исследуемая группа была сформирована 610 пациентами с первичными новообразованиями головного мозга и метастазами. Средний возраст исследуемых составил 51 год. В целом были представлены мужчины и женщины в возрасте 18-81 года, в соотношении 249 (41%) и 361 (59%) соответственно.

Основанием для распределения пациентов по группам стал их основной клинический диагноз:

- 1) опухоли хиазмально-селлярной области (ХСО) (аденомы гипофиза, краниофарингиомы), удаление которых осуществлялось посредством трансназального трансфеноидального доступа,
- 2) внутримозговые опухоли (глиомы различной степени злокачественности),
- 3) внеозговые опухоли (менингиомы, шванномы),
- 4) метастазы (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Схема формирования исследуемой группы

**Предикторы венозных тромбозмболических осложнений.** Для определения прогностической значимости клинические факторы риска развития ВТЭО разделены на группы (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Группы факторов риска возникновения ВТЭО

Предоперационные	Интраоперационные	Послеоперационные
Пол Возраст ИМТ СД ВБНК ТГВ до операции Грубый неврологический дефицит в виде гемипареза/гемиплегии Краниотомия в анамнезе Предоперационный койко-день	Длительность операции Наличие и продолжительность кровопотери Положение больного операционном на столе	Длительность нахождения в АРО Нарастание неврологического дефицита Необходимость ревизионных вмешательств Инфекционные осложнения Послеоперационный койко-день

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, АРО – отделение анестезиологии и реанимации

В каждом отдельном случае существовала конечная точка анализа. Такой точкой являлись выписка или летальный исход пациента, или же развитие венозных тромбозмболоических осложнений.

**Протокол профилактики и скрининга ВТЭО.** Лечащий врач в ходе исследования осуществлял оценку риска ВТЭО для каждого отдельного пациента. При этом оценка проводилась на основании принятого клинического алгоритма, согласно которому риск подразделяется на высокий, средний и низкий. Методами профилактики были механическая и хемопрофилактика. У всех пациентов высокого риска использовались механические методы: перемежающаяся пневмокомпрессия во время операции, компрессионный трикотаж до выписки.

Профилактическая доза НМГ вводилась пациентам среднего и высокого риска в период от 24 до 48 часов после операции. Окончательный срок применения определял лечащий врач на основании учета возможных рисков геморрагических осложнений. При этом максимально ранняя активизация использовалась для всех пациентов.

Пациенты умеренного и высокого риска получали дуплексное сканирование вен нижних конечностей на 3 и 5 день после операции. Для всех категорий пациентов это исследование проводилось на второй день после операционного

вмешательства. Кроме того, проводилась МСКТ-ангиопульмонография при развитии у оперированных пациентов клинической картины ТЭЛА.

### 2.1.3 Группа изучения безопасности применения НМГ для профилактики ВТЭО у пациентов после удаления опухоли головного мозга

В отделении нейроонкологии ФЦН г. Новосибирска проходили лечение 4135 пациентов с января 2014 года по декабрь 2019 г. Главным признаком для включения пациентов в исследование был факт проведения операции по удалению опухоли головного мозга. Благодаря этому критерию было исключено 869 пациентов, не подвергшихся оперативному вмешательству или прооперированных по другим причинам. (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Схема формирования исследуемой группы

Удаление опухолей у исследуемой категории пациентов в количестве 3266 человек проводилось в основном транскраниально. При опухолях или опухолей хиазмально-селлярной области оперативное вмешательство осуществлялось

эндоскопически. Для оценки радикальности удаления и скрининга возможных ишемических или геморрагических изменений всем прооперированным пациентам в течение суток после операции проводили МРТ и МСКТ головного мозга.

Итоговая выборка была представлена пациентами, пережившими в раннем послеоперационном периоде внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) различной степени тяжести. Согласно данным МСКТ, кровоизлияния категорировали на включают эпидуральные, субдуральные и внутримозговые гематомы, а также внутрижелудочковое кровоизлияние и геморрагическое пропитывание в области удаленного опухолевого образования. Пациенты были разбиты на две группы: те, кто был оперирован до применения комплексного подхода к скринингу и предотвращению ВТЭО (2014-2017 гг.), и те, кто был оперирован после внедрения этого подхода (2018-2019 гг.).

В процессе исследования осуществлялось измерение и сопоставление частоты постоперационных ВЧК у пациентов до 2018 года и после этой даты. Было проведено сравнение течения заболевания у пациентов, которые принимали и не принимали НМГ в момент ВЧК (НМГ+ и НМГ- соответственно). Помимо этого, в процессе анализа учитывались факторы, такие как вид кровоизлияния и опухоли, демографическая информация о пациентах, время назначения и дозировка НМГ и т.д. Зарегистрированные геморрагические осложнения классифицировались как большие (оценка IIb-IV по классификации Ibanez) и малые (оценка Ia-IIa) [42].

## **2.2 Алгоритм стратификации риска ВТЭО**

Основной мотивационной причиной разработки алгоритма стала потребности использования удобных инструментов, позволяющих производить оценку риска ВТЭО у поступивших на плановое оперативное вмешательство пациентов. Оценка данного риска осуществлялась на дооперационном этапе.



опухоли, особенностей интраоперационного гемостаза, объеме оперативного вмешательства, наличия артериальной гипертензии и пр.) в каждом отдельном случае риск осложнений оценивался индивидуально. Также существовали абсолютные противопоказания к назначению НМГ. Среди таких противопоказаний имели место кровотечения в анамнезе, нерадикальное удаление обширных высокозлокачественных опухолей и пр.

В первые сутки послеоперационного периода для пациентов умеренного и высокого риска проводилось УЗИ вен нижних конечностей, а в случае развития клинической картины ТЭЛА также выполнялась также МСКТ-ангиопульмонография.

Если у пациента было диагностировано ТЭЛА или ТГВ, проводилась консультация сосудистого хирурга. Данная консультация становилась основанием для выбора дальнейшей тактики лечения, определялось, что является наиболее целесообразным: консервативная терапия или хирургическая профилактика ТЭЛА. При наличии отрицательной динамики, проксимальном расположении тромба и других неблагоприятных факторов, выявленных по УЗИ, осуществлялось повышение дозировки НМГ до лечебной из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки.

Таким образом, количество проведенных УЗИ вен нижних конечностей в 2016, 2017, 2018 и 2019 годах составило 393, 391, 1927 и 2644 соответственно. Изменились также частота и сроки назначения НМГ: если с 2014 по 2017 годы включительно НМГ назначали в 14,3 % случаев. Это осуществлялось в среднем на четвертые сутки. С 2018 года показатели изменились. Теперь НМГ назначалось, в основном, на вторые послеоперационные сутки для 89% пациентов.

### **2.3 Статистическая обработка результатов**

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения R [100] и Excel (Microsoft Office 2016).

В работе используется следующий формат представления цифровых данных: среднее/медиана [25 %; 75 % процентиль]. С учетом вида рассматриваемых показателей независимые группы сравнивались с помощью критериев Фишера или Манна-Уитни.

Основные предикторы ВТЭО выделены с помощью модели логистической регрессии, при этом на первом этапе предикторы отбирались методом однофакторного анализа. Для бинарных и категориальных переменных использовались таблицы сопряженности. Для выбора фактора было принято пороговое значение значимости на уровне 0,25.

Алгоритм включения / исключения предикторов определялся на втором этапе исследования, где проводился анализ различных эффектов взаимодействия и модели влияния среди существующих предикторов. С целью анализа характера вхождения непрерывных переменных в логистическую функцию использовался подход Hosmer et al (2000). В основе данного подхода лежит «переход от непрерывной к категориальной переменной на основании квартилей распределения и оценки их коэффициентов при включении в модель логистической регрессии» [34].

Для оценки полученных результатов оценки уравнений логистической регрессии использовались различные показатели. Они включали в себя коэффициенты регрессии, уровни значимости для коэффициентов, величину показателя AUC и пр. Для проверки гипотезы адекватности значений использовался критерий Хосмера – Лемешова.

«Оценка рисков возникновения ВТЭО использовалась на основе ВСа оценки 95% доверительного интервала, реализованной в библиотеке boot [22] программного обеспечения R (версия 4.1.0)» [100].

В работе использовались различные статистические графики: распределения величин и оценки плотности этого распределения.

## 2.4 Методы диагностики ВТЭО

### 2.4.1 Дуплексное сканирование вен нижних конечностей

В ходе исследования в режиме реального времени использовались диагностики ультразвуковые системы, позволяющие осуществлять ультразвуковое исследование вен нижних конечностей:

- 1) Siemens Acuson S 3000 с использованием линейного и конвексного матричных датчиков (9L4 4,0 - 9,0 МГц, соответственно 6С2 2.5 - 6 МГц),
- 2) Epiq Philips с использованием линейного и конвексного матричных датчиков (L 12-5, соответственно С5-1),
- 3) Siemens Acuson S 300 с использованием линейного и конвексного датчиков VF13-5, CH5-2.

Обследование проводилось в положении лёжа в условиях кабинета ультразвуковой диагностики, а также в условиях АРО.

Исследование вен нижних конечностей начиналось с паховой области до стопы, по необходимости осматривался подвздошный сегмент. В обязательном порядке осматривались обе конечности, независимо от клинических проявлений. Сканирование проводилось в поперечном и продольном сечении, в основном с использованием линейного сканирования в В-режиме серошкального изображения. Для осмотра подвздошного сегмента и нижней полой вены, а также в ситуациях, затрудняющих осмотр, использовалось конвексное сканирование. Параметры, используемые для оценки венозной системы: диаметр, сжимаемость вены, состояние внутреннего просвета и стенки, состояние клапанного аппарата, окружающих тканей. При наличии тромба оценивался характер тромботических масс: пристеночный, окклюзирующий, флотирующий. Описывалась эхогенность, однородность, ширина основания, форма и протяжённость флотирующего тромба.

УЗИ вен нижних конечностей проводилось не только для выявления тромбоза, но и для динамического наблюдения. В качестве дополнительного

режима использовался доплерографический режим: режим ЦДК, реже режим спектрального доплера.

Данный режим помогает в оценке венозной гемодинамики: эффективности проводимой терапии, степени реканализации, наличие или отсутствие фрагментации тромба, флотации тромба. При необходимости (в зависимости от состояния пациента), для оценки флотации проводилась функциональная проба: дыхательная, кашлевая, проба Вальсальвы.

#### **2.4.2 МСКТ-ангиопульмонография**

Для оценки наличия тромбоза легочной артерии выполнялось МСКТ-исследование органов грудной клетки в режиме ангиопульмонографии, по широко применяемой методике (Shoepf et al., 2004) [85].

Исследование выполнялось на 64-срезовом томографе Somatom Definition (Siemens), со следующими параметрами сканирования: 120kVp, 120-140 mAs, толщина среза 1 мм, FOV 35 см, матрица реконструкции 512x512.

Сканировалась вся грудная клетка (от верхней апертуры до уровня надпочечников) в аксиальной плоскости. В процессе исследования выполнялось внутривенное болюсное введение йод содержащего контрастного препарата (Omnipaque, 300 mg/mL; GE Healthcare) в дозировке 1.5 мл/кг массы тела со скоростью 4 мл/сек через автоматический инжектор (автошприц), с последующим введением физиологического раствора (0.75 мл/кг массы тела).

Датчик регистрации наличия контрастного препарата (bolus track) устанавливался на бифуркации легочного ствола; таким образом, сканирование запускалось на пике контрастирования артерий малого круга кровообращения. Исследование считалось выполненным успешно, если в момент сбора данных аорта не контрастировалась или контрастировалась очень слабо. Общее время исследования составляло около 5 минут.

После исследования выполнялось автоматическое построение мультипланарных реконструкций в легочном и мягкотканном окне, а также в режимах MIP, SSD и 3D.

### 2.4.3 D-димер фибрина

Использовался набор реагентов INNOVANCE D-Dimer производства Siemens для количественного определения продукта распада фибрина – D-димера – в человеческой плазме на полуавтоматических и автоматических анализаторах системы гемостаза. Метод определения - турбидиметрический иммуноанализ, усиленным частицами латекса. D-димер плазмы вступает в реакцию с сублимированным реагентом, состоящим из полистироловых гранул, покрытых моноклональными антителами в матриксе из человеческого сывороточного альбумина.

Для определения D-димера во всех используемых методах задействованы моноклональные антитела к неоантигенным эпитопам на D-димере. Их образование связано с процессом расщепления плазмином нерастворимого фибрина. Существует различная чувствительность используемых методов. Также в зависимости от диагностики тромботического процесса может иметь место различная положительная и отрицательная диагностическая значимость.

Посредством изучения положительной диагностической значимости теста на D-димер определялось процентное количество пациентов с тромбозами. В данном случае учитывалось отношение результатов с подтвержденным тромбозом к общему количеству положительных результатов.

Отрицательная диагностическая значимость теста на D-димер определяется как отношение истинно отрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов.

В целом для тестов на D-димер характерна умеренная положительная диагностическая значимость. Это, в свою очередь, может повлечь за собой

наличие ложноположительных результатов. При этом отрицательный результат с большой долей вероятности позволяет исключить диагноз тромбоза, что свидетельствует о высокой отрицательной диагностической значимости теста, до 100%. Получение ложноотрицательных результатов возможно при отрицательной диагностической значимости ниже 100%.

Относительно низкая специфичность методов исследования D-димера может приводить к ложно положительным результатам. При этом иммуноферментные методы исследования D-димера в то же время обладают достаточно высокой отрицательной диагностической значимостью и столь же высокой чувствительностью.

## **2.5 Характеристика профилактических мер**

### **2.5.1 Компрессионный трикотаж нижних конечностей**

Компрессионный трикотаж нижних конечностей представляет собой физиотерапевтический метод профилактики застойных явлений в венах нижних конечностей. Суть метода заключается в ношении пациентом специализированных чулок, оказывающих градуированную компрессию. Сила, которую обеспечивают чулки, достаточна для компрессии поверхностных вен, за счет чего венозный отток переориентируется на систему глубоких вен, ускоряя в них кровоток. Таким образом предотвращается венозный стаз, являющийся ключевым условием для образования ТГВ. Кроме того, компрессионный трикотаж повышая интерстициальное давление в мягких тканях препятствует развитию гидростатических отеков нижних конечностей, депонированию жидкости в межклеточном пространстве. Применение компрессионного трикотажа показано всем пациентам в периоперационном периоде. Особенную важность применение чулок имеет у пациентов, имеющих необходимость

постельного режима, поскольку у данных пациентов чулки протезируют работу мышечного насоса нижних конечностей.

Противопоказаниями для применения компрессионных чулок могут являться инфекционно-воспалительные заболевания кожи, наличие ран или трофических язв, хроническая ишемия нижних конечностей вследствие атеросклеротического поражения артериального русла.

За все время применения компрессионных чулок в ФЦН не было выявлено ни одного осложнения, связанного с их использованием.

### **2.5.2 Аппаратная перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей**

Для проведения ППК использовались аппараты модели Covidien. Манжеты накладывались на нижние конечности и подключались к компрессору (рисунок 2.6). За счет периодического нагнетания воздуха аппарат обеспечивал ритмичные сдавления и расслабления манжеты. ППК проводилась пациентам высокого риска ВТЭО во время хирургического вмешательства и нахождения в АРО.

Явления стаза могут быть прекращены, а отток крови существенно ускоряется, если происходит циклическое сжатие мягких тканей конечностей, что, в свою очередь, приводит к активизации кожного кровообращения, облегчению артериального притока, снижению венозного давления и пр. Ликвидация отека, снижение натяжения кожи и активизация чрезкожного транспорта кислорода происходят при значительном повышении экстрацеллюлярного давления в мышцах и подкожных тканях. При повышении скорости кровотока возникает напряжение сдвига эндотелиоцитов. Это, в свою очередь, способствует выделению в кровь ингибитора фактора тканевого пути гемостаза (TFPI), который играет важную роль в антитромботическом эффекте, поскольку он блокирует инициацию коагуляции крови, которая обычно происходит при травме или воспалении.

Тканевой активатор плазминогена (tPA) участвует в фибринолитическом эффекте, где он способствует разрушению сгустков крови, образовавшихся в результате тромбоза. Этот процесс является естественным ответом организма на образование тромбов, и его усиление может помочь в предотвращении тромботических осложнений.

Оксид азота (NO) играет ключевую роль в регуляции вазомоторного тонуса и предотвращении адгезии и активации тромбоцитов, что приводит к сосудорасширяющему эффекту. Это основная причина, почему оксид азота широко используется для лечения ишемических заболеваний сердца и гипертонии.

Эти процессы вместе обеспечивают более широкий спектр антитромботического действия, который может быть использован для предотвращения и лечения тромбоза и связанных с ним состояний. Таким образом, механизм действия ППК является мультимодальным.

К противопоказаниям аналогичным компрессионному трикотажу добавляется наличие острого ТГВ.



Рисунок 2.6 – Манжеты ППК

### 3 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ВТЭО

На первом этапе исследовательской работы была изучена прогностическая ценность алгоритма стратификации риска ВТЭО, описанного выше. Для этого был ретроспективно проанализирован клинический материал за 2 года с момента введения в практику алгоритма.

Группу исследования в целом составили 7914 пациентов в возрасте 18-89 лет, из которых было 3300 мужчин и 4614 женщин, а распределение пациентов с учетом произведенного оперативного вмешательства показано на рис. 3.1.

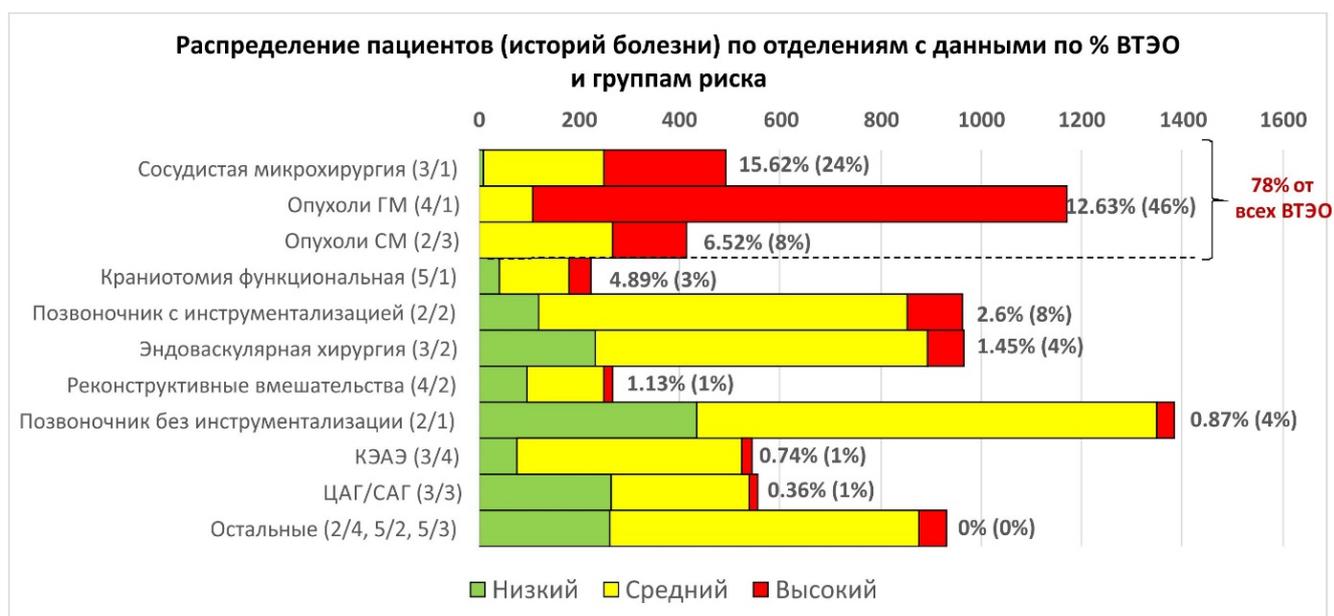


Рисунок 3.1 – Гистограмма распределения пациентов с учетом групп риска ВТЭО

Произведенная на основании описанного ранее алгоритма оценка риска позволила осуществить распределение пациентов по группам. При этом 19,4% или 1536 человек составили группу низкого риска. 57,5% или 4554 и 23,1% или 1824 человек составили группы умеренного и высокого риска соответственно. Отображение представленных данных показано на рисунке 2.3.

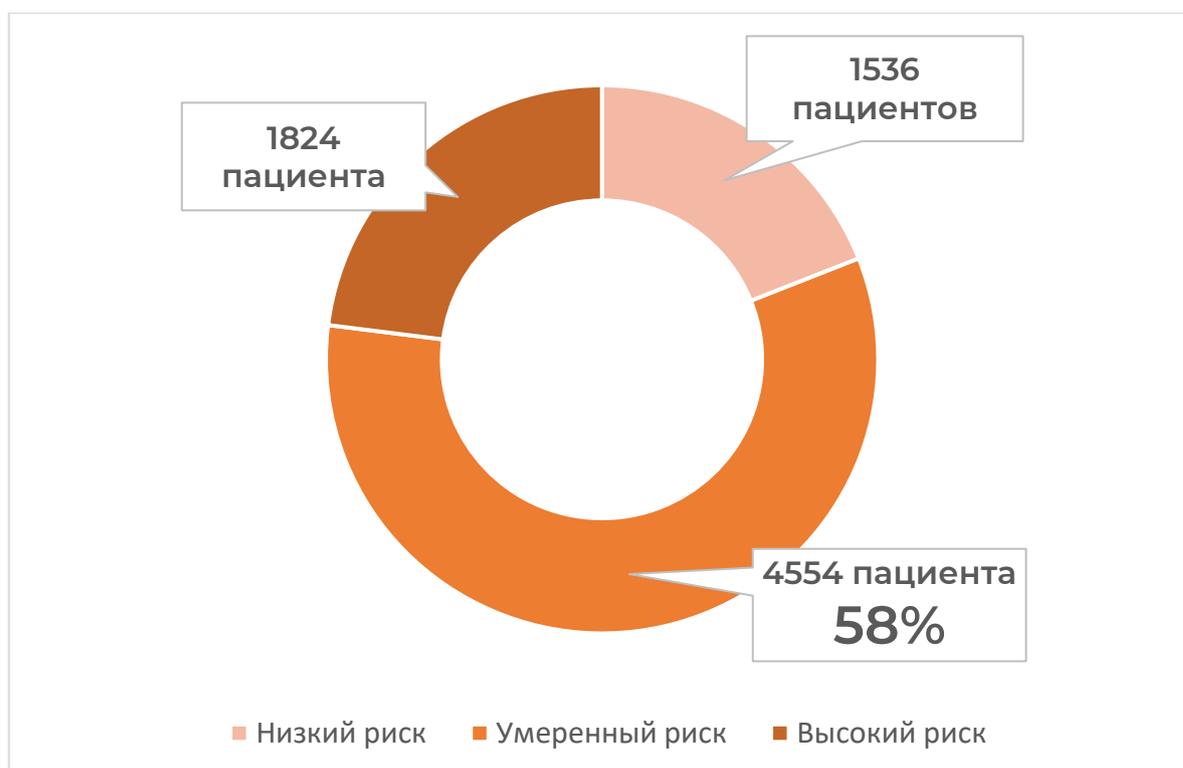


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов по группам риска

В таблице 3.1 обобщены результаты распределения пациентов по группам риска в зависимости от видов и количества венозных тромбоэмболических осложнений.

Таблица 3.1 – Количество и виды ВТЭО по группам риска

Группа	Число пациентов (%)	ВТЭО (% от группы)	95% доверительный интервал	ТГВ	ТЭЛА	ТГВ+ТЭЛА
Низкий риск	1536 (19%)	10 (0,65%)	[0.26; 1.04] %	9	0	1
Умеренный риск	4554 (58%)	83 (1,82%)	[1.47; 2.24] %	79	4	0
Высокий риск	1824 (23%)	230 (12,61%)	[11.02; 14.09] %	218	3	9
ИТОГО	7914 (100%)	323 (4,08%)	-	306	7	10

На основании полученных доверительных интервалов оценки частоты ВТЭО между группами риска можно судить о том, что частота осложнений в разных группах статистически значимо отличается ( $p < 0.05$ ).

Наиболее часто риск возникновения ВТЭО реализовывался у пациентов, переживших микрохирургические вмешательства по поводу различной сосудистой патологии. Это наблюдалось в 15,62% случаев или у 77 больных. Частота ВТЭО у пациентов с опухолями головного и спинного мозга составила 12,63% и 6,52% соответственно (148 и 27 человек). Преобладающими в указанных группах были пациенты высокого риска. Далее в таблице 3.2 детализирована процентная частота встречаемости ВТЭО у различных групп пациентов по степеням риска.

Таблица 3.2 – Частота встречаемости ВТЭО в разрезе когорт (когорты упорядочены по убыванию частоты ВТЭО, указанной в %)

Группа	Низкий			Средний			Высокий			Итого		
	п	п ВТЭО	%	п	п ВТЭО	%	п	п ВТЭО	%	п	п ВТЭО	%
3\1	10	0	0.00	239	27	11.30	244	50	20.49	493	77	15.62
4\1	0	0	0.00	108	6	5.56	1064	142	13.35	1172	148	12.63
2\3	0	0	0.00	267	5	1.87	147	22	14.97	414	27	6.52
5\1	42	1	2.38	139	9	6.47	44	1	2.27	225	11	4.89
2\2	119	1	0.84	733	15	2.05	111	9	8.11	963	25	2.60
3\2	233	5	2.15	662	8	1.21	72	1	1.39	967	14	1.45
4\2	97	1	1.03	152	0	0.00	17	2	11.76	266	3	1.13
2\1	434	0	0.00	915	10	1.09	35	2	5.71	1384	12	0.87
3\4	77	1	1.30	447	3	0.67	19	0	0.00	543	4	0.74
3\3	263	1	0.38	276	0	0.00	18	1	5.56	557	2	0.36
2\4	10	0	0.00	34	0	0.00	6	0	0.00	50	0	0.00
5\2	65	0	0.00	369	0	0.00	20	0	0.00	454	0	0.00
5\3	186	0	0.00	213	0	0.00	27	0	0.00	426	0	0.00
Итого	1536	10	0.65	4554	83	1.82	1824	230	12.61	7914	323	4.08

Таким образом, как показывают представленные в таблице 3.2 данные, большая часть выявленных случаев ВТЭО, а именно, 78% занимают пациенты с сосудистой патологией, подвергнутые различным оперативным вмешательствам с микрохирургическим доступом. Данная группа также дополняется пациентами с онкологическими заболеваниями (26,27%).

Имея данные о времени окончания операции и проведения УЗИ вен нижних конечностей, удалось уточнить сроки развития ВТЭО (см. таблица 3.3). В среднем это были первые сутки для всех групп пациентов с тенденцией к более раннему выявлению в группе высокого риска.

Таблица 3.3 – Срок выявления ВТЭО, часы

Риск	Период обнаружения	Мин срок, часы	Макс срок, часы
Низкий	45/30 [17; 73]	3	94
Средний	37/21 [18; 28]	5	266
Высокий	22/19 [15; 22]	0,7	98

В изучаемой группе общая летальность составила 0,16% или 13 случаев. В свою очередь, связанная с венозными тромбоэмболическими осложнениями летальность оказалась еще ниже – 0,4% или 3 случая. Все три пациента в дооперационный период были отнесены к группе высокого риска.

**Д-димер.** Исследование показателей уровня D-димера фибрина в дооперационный период производилось у 217 пациентов. При этом значение более 0,5 имели 56 пациентов из общего количества исследуемых. В 4-х случаях (7,1%) развились различные венозные тромбоэмболические осложнения в группе пациентов с повышенным значением D-димера (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Количество пациентов с повышенным уровнем D-димера при наличии и отсутствии осложнений (VTЭО + / VTЭО -)

Осложнение	Пациентов	В т.ч. D-димер 0,5 и более	%
VTЭО -	207	52	25,1%
VTЭО +	10	4	40%

Чувствительность анализа D-димера составила 0,40. Специфичность оказалась равной 0,75.

Вышеописанный алгоритм исследования позволил распределить пациентов по соответствующим группам, представив полученные значения в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Распределение пациентов с повышенным и нормальным значением D-димера по группам риска и количество VTЭО в каждой группе.

Уровень D-димера	Низкий	Средний	Высокий	Всего
D-димер < 0.5	0 из 40 (0%)	2 из 72 (2.8%)	4 из 49 (8.2%)	6 из 161 (3.7%)
D-димер ≥ 0.5	0 из 2 (0%)	1 из 31 (3.2%)	3 из 23 (13.0%)	4 из 56 (7.1%)
Итого	0 из 42 (0%)	3 из 103 (2.9%)	7 из 72 (9.7%)	10 из 217 (4.6%)

Данные исследования, представленные в таблице 3.5, показывают, что в группе пациентов с высоким риском частота развития VTЭО у пациентов с уровнем D-димера  $\geq 0.5$  была выше. При этом следует подчеркнуть, что различные осложнения получили развитие только у 7,1% исследуемых.

Благодаря наличию большого массива данных, вторым этапом была построена математическая модель определения риска VTЭО на основании параметров, специфичных для нейрохирургических пациентов. В качестве входных факторов модели использовали:

- 1) возраст, лет;
- 2) пол;

- 3) ИМТ;
- 4) длительность операции, минуты;
- 5) 3 типа варианта когорт: 1) микрососудистая хирургия (когорта 3/1), 2) онкологические пациенты (когорты 2/3 и 4/1) 3) остальные пациенты;
- 6) группа риска по алгоритму стратификации;
- 7) длительность нахождения в АРО, часы;
- 8) наличие ВТЭО в анамнезе;
- 9) онкологические заболевания вне ЦНС;
- 10) сахарный диабет;
- 11) неврологический дефицит;
- 12) гипертоническая болезнь.

Для построения модели все пациенты были случайным образом разделены на тестовую (20%) и обучающую выборку (80%). На рисунках 3.3 – 3.6 представлены гистограммы распределения пациентов по возрасту, ИМТ, длительности операции (мин.), длительности нахождения в АРО (час).

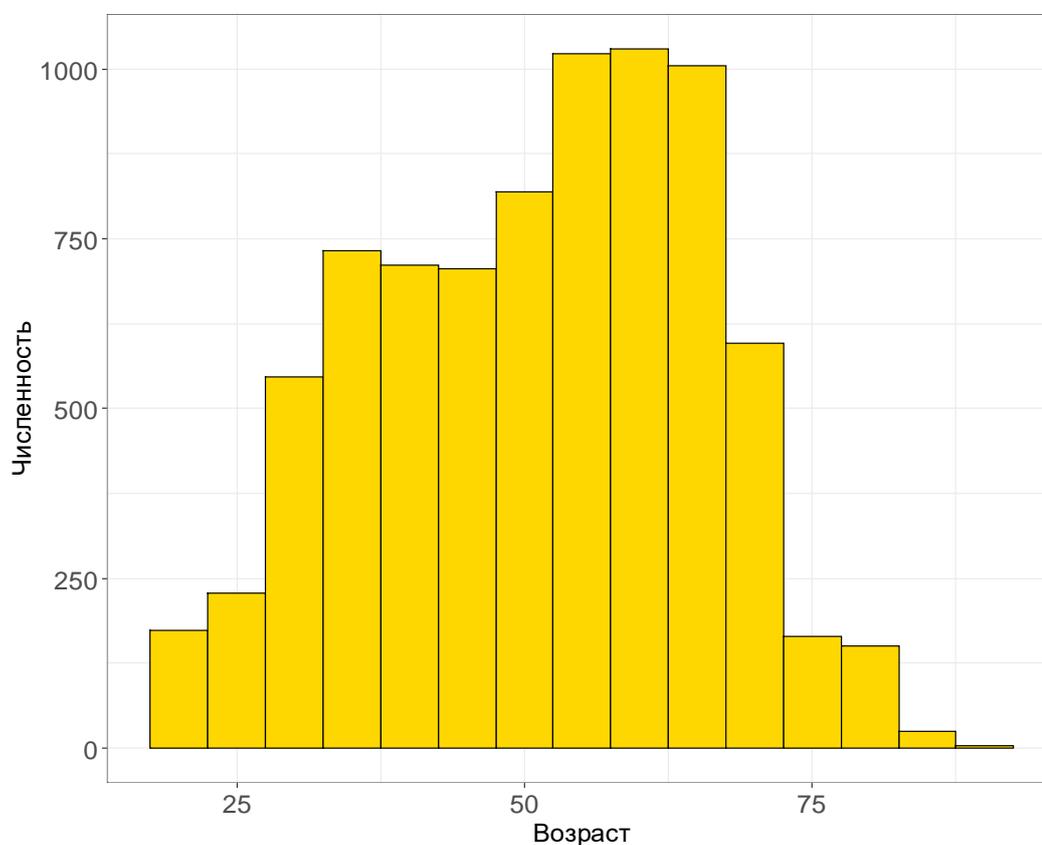


Рисунок 3.3 – Гистограмма распределения пациентов по возрасту

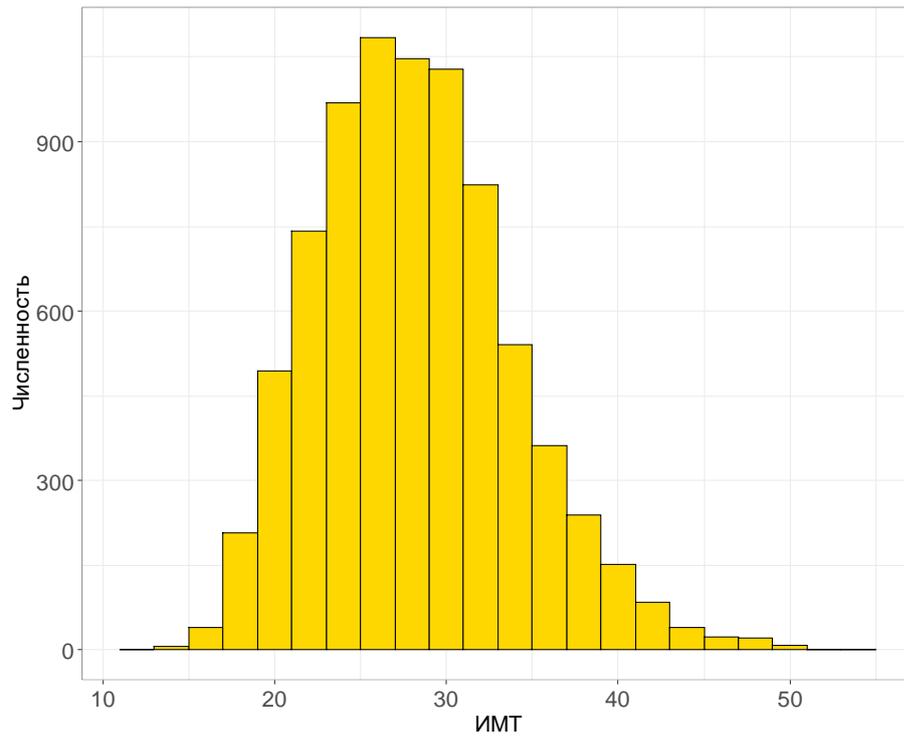


Рисунок 3.4 – Гистограмма распределения пациентов по ИМТ

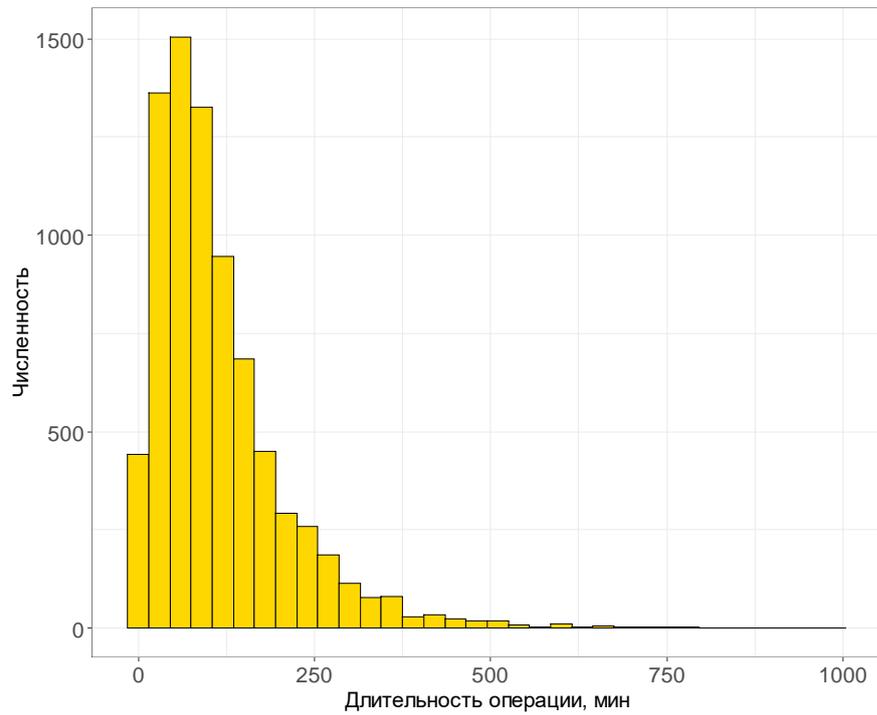


Рисунок 3.5 – Гистограмма распределения пациентов по длительности операции  
(мин.)

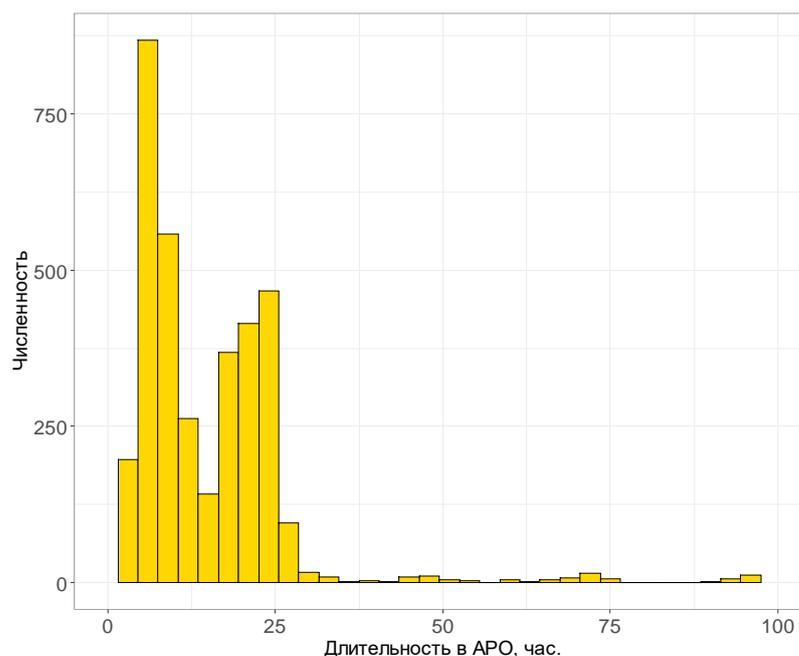


Рисунок 3.6 – Гистограмма распределения пациентов по длительности нахождения в АРО (час)

На тестовой выборке строилась модель логистической регрессии с анализом возможных взаимодействий факторов. Итоговый вид модели представлен в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Коэффициенты модели логистической регрессии прогнозирования ВТЭО

Параметр	Коэффициент	p	OR	CI
Свободный член	-9,43	$<10^{-15}$	-	-
Возраст, лет	0,032	$<10^{-7}$	1,032	[1,021; 1,044]
ИМТ	0,038	0,002	1,039	[1,014; 1,065]
Когорта	1,016	$<10^{-15}$	2,761	[2,248; 3,391]
Длительность нахождения в АРО, часов	$8,26 \cdot 10^{-3}$	$<10^{-15}$	1,008	[1,006; 1,010]
Группа риска ВТЭО	1,16	$<10^{-15}$	3,200	[2,397; 4,272]

Для полученной регрессионной модели имеют место следующие характеристики: AUC = 0.86, чувствительность = 0.82, специфичность = 0.77. При

этом риски могут характеризоваться на основании полученных отношений шансов (OR):

- 1) при увеличении возраста пациента на 1 год риск ВТЭО увеличивается в 1,032 раза;
- 2) при увеличении ИМТ пациента на 1 риск ВТЭО увеличивается в 1,039 раза;
- 3) у онкологических пациентов риск ВТЭО выше в 2,761 раза, чем в базовой; в когорте 3/1 в 7,623 раза выше, чем в базовой и в 2,761 раза чем в группе онкологических больных;
- 4) увеличение длительности пребывания в АРО на 1 час увеличивает риск в 1,008 раза;
- 5) увеличение группы по риску увеличивает риск ВТЭО в 3,2 раза.

Таблица 3.7 – Матрица ошибок на тестовой выборке

Наличие/отсутствие ВТЭО	Предсказано отсутствие ВТЭО	Предсказано ВТЭО
ВТЭО -	1223	297
ВТЭО +	11	50

Чувствительность – 0,82, специфичность – 0,80. Таким образом, построенная модель показала свою эффективность при проверке на данных, не используемых при построении модели (таблица 3.7). Это говорит о ее работоспособности.

На результаты можно посмотреть в другом разрезе:

- 1) если математической моделью предсказано отсутствие ВТЭО, то в 99,1 % оно не случилось;
- 2) если предсказано наличие ВТЭО, то вероятность развития ВТЭО составляет 14,4 %.

Для сравнения:

- 1) при D-димере менее 0,5 ВТЭО не развились в 96,3%;
- 2) при D-димере  $\geq 0,5$  ВТЭО развилось в 7,1%.

Таким образом, представленная модель логистической регрессии, основанная на клинических и анамнестических факторах, существенно превосходит способ прогнозирования, основанный на уровне D-димера.

Анализ прогностической значимости алгоритма стратификации риска ВТЭО продемонстрировал высокую эффективность в условиях применения на большом клиническом материале.

Вторым важным выводом стал тот факт, что распределение пациентов по группам риска и, как следствие, выявленные в дальнейшем ВТЭО неоднородны между пациентами с различной нейрохирургической патологией. Большая часть ВТЭО пришлась на пациентов с опухолями головного мозга – 148 из 323 (45,8%). Следовательно, дальнейший фокус исследования был направлен на изучение именно этой группы пациентов, как наиболее уязвимой по отношению к ВТЭО, а значит имеющей наибольшую потенциальную пользу от активных скрининговых и профилактических мероприятий.

#### 4 ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Второй этап исследования был направлен на оценку факторов риска и частоты развития ВТЭО. Исследование проводилось в целом у нейроонкологических пациентов, а также дифференцированно при различных типах опухолей головного мозга.

Для распределения пациентов по группам принимался во внимание их клинический диагноз. Так, с опухолями ХСО было представлено 15% пациентов (92 человека). Внутримозговые опухоли имелись у 31 % пациентов, 188 человек в количественном значении. Внемозговые опухоли наблюдались у 42% или 254 человек. Также отдельную категорию составили пациенты с выявленными метастазами (12% или 76 человек).

Оперативные вмешательства осуществлялись в среднем на вторые сутки после поступления, а характеристики пациентов и операций представлены ниже в таблице 4.1.

91 оперативное вмешательство из общего числа 610 было осложнено ВТЭО. В процентом отношении эта цифра составила 14,9%. Наиболее часто были представлены случаи ТГВ. Они наблюдались в 93,4% случаев или у 85 человек. ТГВ в сочетании с ТЭЛА и изолированная ТЭЛА были обнаружены соответственно в 5,5% (у 5 человек) и в 1,1% случаев (у 1 человека). В двух случаях имел место летальный исход по причине ТЭЛА. От общего числа пациентов это составило 0,3%. Выявление ВТЭО в течение 24 первых послеоперационных часов состоялось в 92,3% случаев, что в количественном отношении составляет 84 человека.

Выявление ВТЭО наиболее часто происходило у пациентов с диагностированными опухолями ХСО. Это было в 20 случаях (21,7%), среди них 18 ТГВ и 2 ТГВ в сочетании с ТЭЛА (таблица 4.2). Обе ТЭЛА стали фатальными, составив 2,2 % от пациентов данной группы.

Таблица 4.1 – Характеристики пациентов и произведенных оперативных вмешательств

Параметр	Все пациенты	ХСО (92)	Внутричерепные (188)	Внечерепные (254)	Метастазы (76)
Пол (м/ж)	249/361	40/52	95/93	77/177	37/39
Возраст	51/54 [40; 62]	51/54 [40; 63]	51/54 [40; 63]	53/56 [42; 63]	56/58 [52; 64]
ИМТ	28/27.4 [24.1; 31.2]	30/29.7 [26.1; 32.5]	27.5/27.1 [23.9; 30.8]	27.9/27.1 [23.7; 31.5]	27.5/26.8 [23.6; 29.9]
СД	51	10	14	21	6
ВБНК	24	3	4	13	4
ТГВ в анамнезе	34	0	15	9	10
Краниотомия в анамнезе	115	12	44	37	22
Неврологический дефицит до операции	26	0	14	8	4
Предоперационный койко-день	1.9/1 [1; 3]	2/1 [1; 3]	1.6/1 [1; 2]	2.3/1 [1; 3]	1.1/1 [0.8; 1]
Длительность операции	171/142 [110; 204]	151/130 [110; 170]	147/140 [115; 170]	207/180 [120; 269]	131/110 [90; 136]
Кровопотеря	268/150 [50; 300]	337/300 [195; 400]	197/100 [50; 250]	337/200 [100; 392]	128/50 [50; 100]
Положение на столе	429	92	149	159	29
На спине	117	0	26	74	17
На боку	64	0	13	21	30
Сидя					

В группе первичных внутричерепных опухолей развилось 26 ВТЭО, что составило 13,8%. Среди них 22 ТГВ, 1 ТЭЛА и 3 ТГВ в сочетании с ТЭЛА.

У пациентов, оперированных по поводу внечерепных опухолей, были выявлены 39 ВТЭО (15,4%), все из них представлены ТГВ.

Реже всего ВТЭО встречались у пациентов с метастазами: только 6 случаев ТГВ (7,9%).

Таблица 4.2 – Частота развития ВТЭО в группах (% рассчитаны относительно каждой группы по отдельности)

Группа	ТГВ	ТЭЛА	ТГВ+ТЭЛА	Итого	CI (BCa)
ХСО	18 (19,5%)	0	2* (2.2%)	20 (21,7%)	[13.4%; 29.35%]
Внутричерепные	22 (11.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	26 (13,8%)	[9.04%; 18.62%]
Внечерепные	39 (15,4%)	0	0	39 (15,4%)	[11.02%; 19.69%]
Метастазы	6 (7.9%)	0	0	6 (7,9%)	[1.32%; 11.84%]

Примечание – \* – летальные ТЭЛА

Также имели место другие осложнения послеоперационного периода. В 6,7% случаев, у 41 пациента были обнаружены инфекционные осложнения. В 4,6% случаев у 28 пациентов выявили значительное нарастание неврологического дефицита. Различные геморрагические осложнения были обнаружены в 1,0% случаев, или у 6 человек.

Сравнение между подгруппами пациентов с ВТЭО и без них позволило определить значение потенциальных предикторов в разрезе групп опухолей (таблица 4.3).

Выбранные в результате однофакторного анализа предикторы были включены в многофакторный анализ, в рамках которого использовалась логистическая регрессия.

При этом важно подчеркнуть, что оказалось неоправданным использование для всех типов опухолей единой модели, поскольку влияние предикторов должно быть откорректировано с учетом типа опухоли. Это обусловило построение для каждого типа опухоли отдельной модели.

Таблица 4.3 – Значение факторов риска ВТЭО в исследуемых группах

Показатель	ХСО (92)			Внутричерепные (188)			Внемозговые (254)			Метастазы (76)		
	- ВТЭО (72)	+ ВТЭО (20)	р	- ВТЭО (162)	+ ВТЭО (26)	р	- ВТЭО (215)	+ ВТЭО (39)	р	- ВТЭО (70)	+ ВТЭО (6)	р
Пол, % мужчин	44	40	0.80	53	35	0.093	27	46	0.024	49	50	1
Возраст*	49/50 [38; 62]	59/60 [57; 64]	0.014	47/46 [36; 57]	56/58 [49; 62]	0.001	52/56 [41; 63]	55/56 [50; 63]	0.31	56/57 [52; 64]	58/59 [55; 65]	0.714
Койко-дни *	10/9 [8; 11]	12/12.5 [8; 15]	0.038	9.3/9 [8; 10]	11.4/9.5 [9; 11]	0.018	11/10 [8; 12]	12/12 [9; 14]	0.067	8.3/8 [7; 9]	7.8/7.5 [7; 9]	0.57
Длительность вмешательства, мин*	138/122 [104; 151]	201/172 [134; 260]	<0.001	144/140 [111; 170]	168/150 [130; 184]	0.095	200/165 [115; 260]	245/240 [165; 300]	0.01	131/108 [90; 134]	128/132 [108; 146]	0.263
Кровопотеря*	305/300 [150; 400]	452/350 [200; 655]	0.075	193/100 [50; 250]	219/150 [100; 288]	0.202	318/200 [60; 350]	439/350 [200; 475]	0.003	131/50 [50; 100]	83/50 [50; 88]	0.87
Длительность в АРО, час*	22/18 [10; 22]	27/21 [20; 24]	0.003	20/10 [7; 20]	56/22 [17; 24]	<10 <sup>-4</sup>	32/18 [7; 25]	67/22 [19; 27]	0.004	12/9 [7; 18]	13/8 [8; 20]	0.391
СД, %	11	10	1	7	12	0.416	8	8	1	9	0	1
ВБНК, %	3	5	0.525	1	8	0.093	5	5	1	6	0	1
ТГВ до операции, %	0	0	1	7	15	0.134	4	3	1	14	0	1
Неврологический дефицит до операции, %	0	0	1	7	12	0.416	3	5	0.354	6	0	1
Нарастание неврологического дефицита после операции, %	3	10	0.205	1	8	0.093	7	13	0.205	0	0	1

Продолжение таблицы 4.3

	ХСО (92)			Внутричерепные (188)			Внечерепные (254)			Метастазы (76)		
Инфекционные осложнения, %	4	15	0.11	3	8	0.194	9	21	0.051	1	0	1
Геморрагические осложнения, %	1	0	1	1	4	0.258	1	3	0.395	0	0	1
ИМТ*	29.6/29.2 [25.6; 32]	31.5/30.7 [27.5; 35.2]	0.131	27.3/26.9 [23.6; 30.4]	29.1/29.1 [25.3; 32]	0.089	27.5/26.6 [23; 31.1]	30/29.6 [27.2; 33]	0.003	27.6/27 [23.7; 29.9]	25.8/25.5 [24.1; 26.9]	0.494

Примечание – \* – статистически значимые факторы

**ХСО.** Согласно представленным в таблице 4.3 данным, течение заболевания и операции у пациентов с опухолями ХСО сопровождается значительной кровопотерей и более высоким ИМТ. Данные факторы были расценены как обуславливающие более высокий базовый риск ВТЭО для всей группы ХСО. Это привело к тому, что в предикторы логистической регрессии они не включались.

Нелинейное вхождение в функцию характерно для предиктора «Длительность пребывания в АРО». Наиболее адекватный учет данного предиктора стал возможен при переходе к бинарной переменной: «Пребывание в АРО более 12 часов». Такие непрерывные переменные, как возраст пациента и длительность вмешательств также были включены в представленную модель (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Параметры логистической регрессии, описывающей риски ВТЭО для группы ХСО

Переменные	Коэффициент	p	OR	CI
Возраст, лет	0.0785	0.005	1.082	[1.025; 1.142]
Длительность в АРО более 12 час.	1.9423	0.079	6.975	[0.801; 60.749]
Длительность операции, час.	0.7650	0.005	2.149	[1.266; 3.647]

Для построенной регрессионной модели характерными являются следующие показатели:  $AUC = 0.85$ , чувствительность = 0.80, специфичность = 0.82. Оценка возможных рисков производилась на основании следующих зависимостей:

- 1) увеличение возраста на 1 год влечет за собой рост риск ВТЭО в 1.082 раз;
- 2) при увеличении продолжительности пребывания пациента в АРО на более чем 12 часов риск ВТЭО возрастает в 6.975 раза;
- 3) при увеличении на 1 час продолжительности проводимого оперативного вмешательства риск ВТЭО возрастает в 2.149 раза.

**Внутричерепные опухоли.** Наличие у пациентов данного типа опухолей обуславливает существенные различия между подгруппами предикторов. Итоговая модель представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Параметры логистической регрессии, описывающей риски ВТЭО для группы внутримозговых опухолей

Переменные	Коэффициент	p	OR	CI
Пол	-1.1602	0.032	0.313	[0.109; 0.904]
Возраст более 55 лет	1.6391	0.001	5.150	[1.855; 14.068]
Длительность операции более 4 час.	2.5055	0.006	12.250	[2.048; 73.269]
Длительность в АРО более 12 час.	1.6967	0.002	5.456	[1.831; 16.260]
ИМТ более 30	0.8234	0.0958	2.278	[0.865; 6.003]

Показатели регрессионной модели в данном случае являются следующими: AUC = 0.83, чувствительность = 0.73, специфичность = 0.80.

На основании полученных данных были определены следующие зависимости возникновения рисков:

- 1) у мужчин риск ВТЭО в 0,313 раза ниже, чем у женщин;
- 2) у пациентов старше 55 лет по сравнению с молодыми людьми наблюдается увеличение риска ВТЭО в 5,15 раза;
- 3) при увеличении продолжительности оперативного вмешательства свыше 4 часов риск ВТЭО также возрастает в 12,25 раз;
- 4) при увеличении продолжительности пребывания пациента в АРО на период свыше 12 часов риск ВТЭО становится выше в 5,456 раза;
- 5) при ожирении риск возрастает в 2,278 раза.

**Внемозговые опухоли.** В данном случае предикторами стали «Длительность пребывания в АРО» (учитывалось пороговое значение 12 часов), пол и ИМТ (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Параметры логистической регрессии, описывающей риски ВТЭО для внемозговых опухолей

Переменные	Коэффициент	p	OR	CI
Пол	0.797	0.030	2.219	[1.076; 4.577]
Длительность в АРО более 12 час.	1.146	0.007	3.146	[1.363; 7.262]
ИМТ	0.072	0.018	1.075	[1.013; 1.141]

Для составленной регрессионной модели получены характеристики: AUC = 0.74, чувствительность = 0.77, специфичность = 0.68.

На основании полученных данных были определены следующие зависимости возникновения рисков:

1) возникновение риска ВТЭО для мужчин характерно в 2,219 ~~1,118~~ раз чаще, чем для женщин;

2) при увеличении продолжительности пребывания пациента в АРО на период свыше 12 часов происходит рост риска в 3.146 раза;

3) при увеличении ИМТ на 1 кг риск также возрастает в 1.075 раза.

**Метастазы.** Для пациентов данной группы в целом характерно наличие более низкого индекса массы тела. Продолжительность оперативных вмешательств у них также ниже, в сравнении с другими группами пациентов в АРО они находятся меньшее количество времени, что подтверждается данными таблицы 2. Поэтому для пациентов с метастазами не удалось построить значимую модель оценки риска ВТЭО. Это позволяет заключить, что такая группа пациентов может иметь неучтенные предикторы, или такие, которые в значительно меньшей степени связаны с оперативными вмешательствами нейрохирургического характера.

**Обобщение результатов.** В таблице 4,7 представлено обобщение полученных данных о факторах риска ВТЭО.

Таблица 4.7 – Обобщение результатов моделей логистической регрессии

Переменные	ХСО	Внутричерепные	Внемозговые	Метастазы
Пол, % мужчин (на всей выборке 41%)	Примерно одинаковое соотношение (44% без ВТЭО, 40% с ВТЭО)	↓м (53% без ВТЭО, 35% с ВТЭО) <b>OR = 0.313</b>	↑м (27% без ВТЭО, 46% с ВТЭО) <b>OR = 2.219</b>	Примерно одинаковое соотношение (49% без ВТЭО, 50% с ВТЭО)
Возраст (на всей выборке 51/54 [40; 62])	У пациентов с ВТЭО средний возраст примерно на 10 лет выше, чем у пациентов без ВТЭО		Возрастной состав групп пациентов без ВТЭО и с ВТЭО не различается (рис 4.1)	
	Линейное включение в модель <b>OR = 1.082 (при увеличении возраста на 1 год)</b>	Включение в модель с пороговым значением в 55 лет <b>OR = 5.15</b>		
Длительность операции (на всей выборке 171/142 [110; 204])	Группа с ВТЭО характеризуется большей длительностью вмешательства. Линейное включение в модель <b>OR = 2.149(при увеличении длительности на 1 час)</b>	Анализ характера полученного распределения, показывает, что выделяется подгруппа с длительностью более 4 часов. Включение в модель с пороговым значением в 4 часа <b>OR = 12.25</b>	Группа с ВТЭО характеризуется большей длительностью вмешательства. Однако на фоне выбранных прогностических факторов это не вносит принципиально новой информации в модель.	Длительность у большинства пациентов до 2.5 часов и между группами не различается.

Продолжение таблицы 4.7

Длительность в АРО, час.	Риск увеличивается после пребывания в АРО свыше 12 часов. Включение в модель с пороговым значением в 12 часов.			Длительность пребывания в АРО не отличается для групп без ВТЭО и с ВТЭО.
	<b>OR = 2.149</b>	<b>OR = 5.456</b>	<b>OR = 3.146</b>	
ИМТ (на всей выборке 28/27.4 [24.1; 31.2])	Более половины пациентов имеют ожирение (ИМТ $\geq 30$ ). Но между группами нет существенного отличия.	Группа с ВТЭО характеризуется большим ИМТ. Включение в модель с пороговым значением в 30 <b>OR = 2.278</b>	Группа с ВТЭО характеризуется большим ИМТ. Линейное включение в модель <b>OR = 1.075 (при увеличении ИМТ на 1)</b>	ИМТ не отличается для ВТЭО+ и ВТЭО-. У 75% пациентов ИМТ менее 30.

Поскольку у пациентов мужского и женского пола при наличии различных опухолей были выявлены разные тенденции развития рисков, это не позволяет сделать соответствующее обобщение по полу.

Вместе с тем были представлены сравнительные данные по оценочным функциям плотности распределения возраста пациентов, продолжительности времени оперативного вмешательства, нахождения в АРО, ИМТ и пр. (рис. 4.1-4.4).

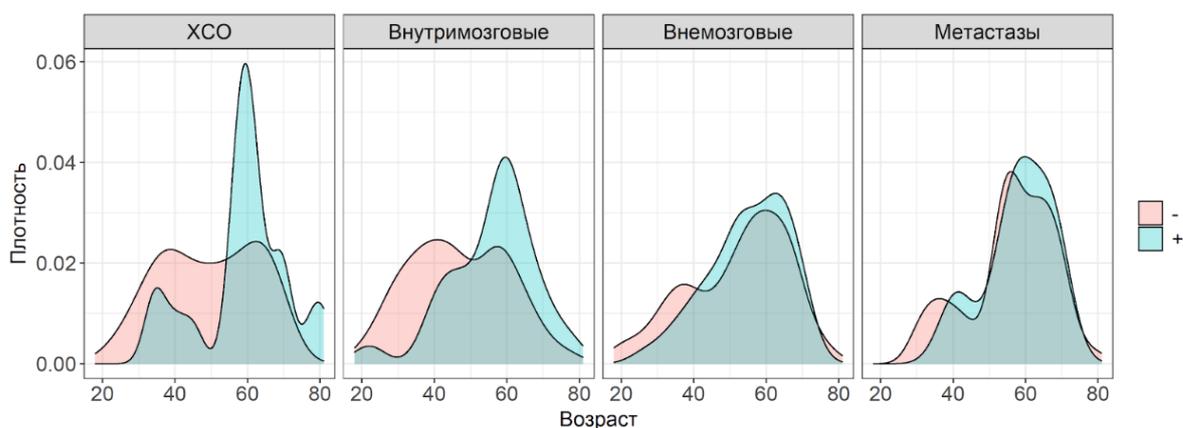


Рисунок 4.1 – Оценка плотности распределения возраста в подгруппах без ВТЭО (-) и с ВТЭО (+) для различных видов опухолей (Ось – Y – плотность распределения, ось X – возраст в годах)

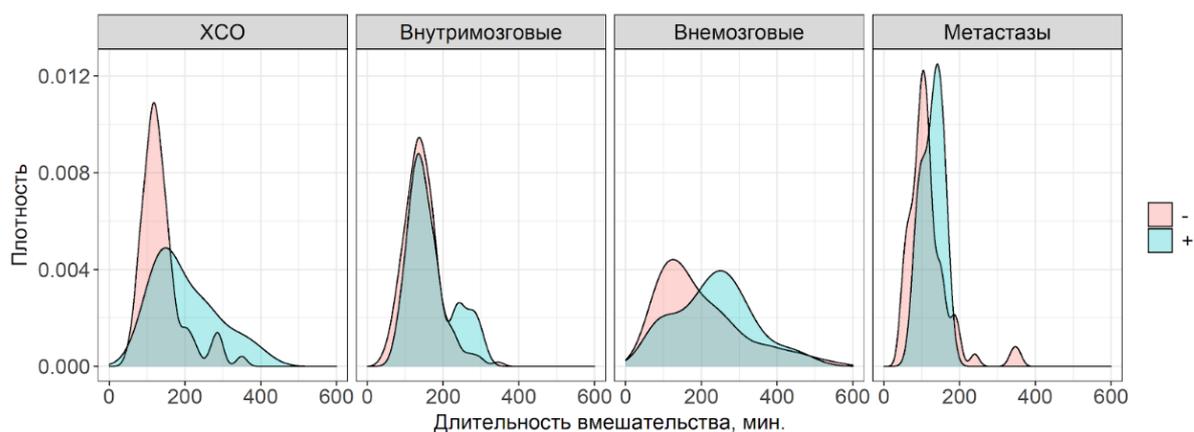


Рисунок 4.2 – Оценка плотности распределения длительности вмешательства в подгруппах без ВТЭО (-) и с ВТЭО (+) для различных видов опухолей (Ось – Y – плотность распределения, ось X – длительность вмешательства в минутах)

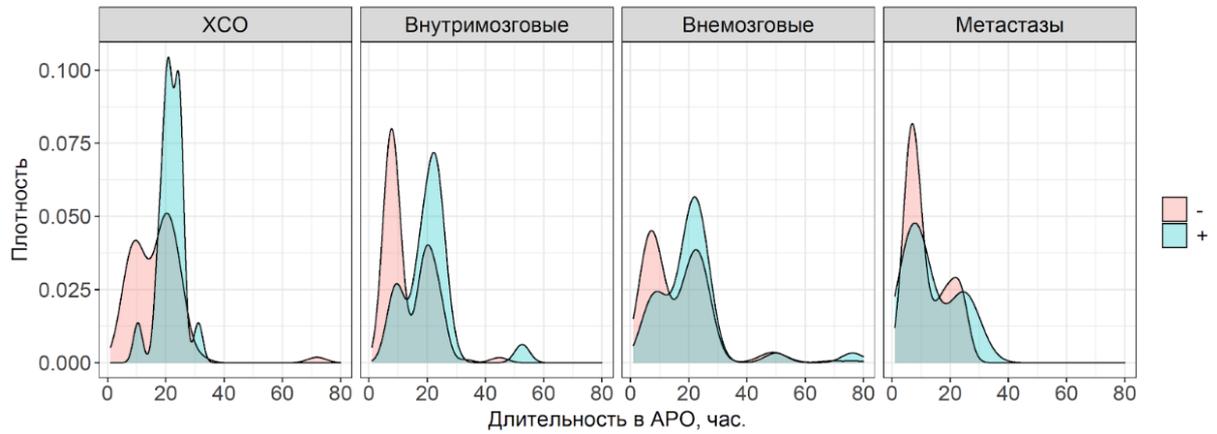


Рисунок 4.3 – Оценка плотности распределения длительности нахождения пациентов в АРО в подгруппах без ВТЭО (-) и с ВТЭО (+) для различных видов опухолей (Ось – Y – плотность распределения, ось X – длительность нахождения в АРО в часах)

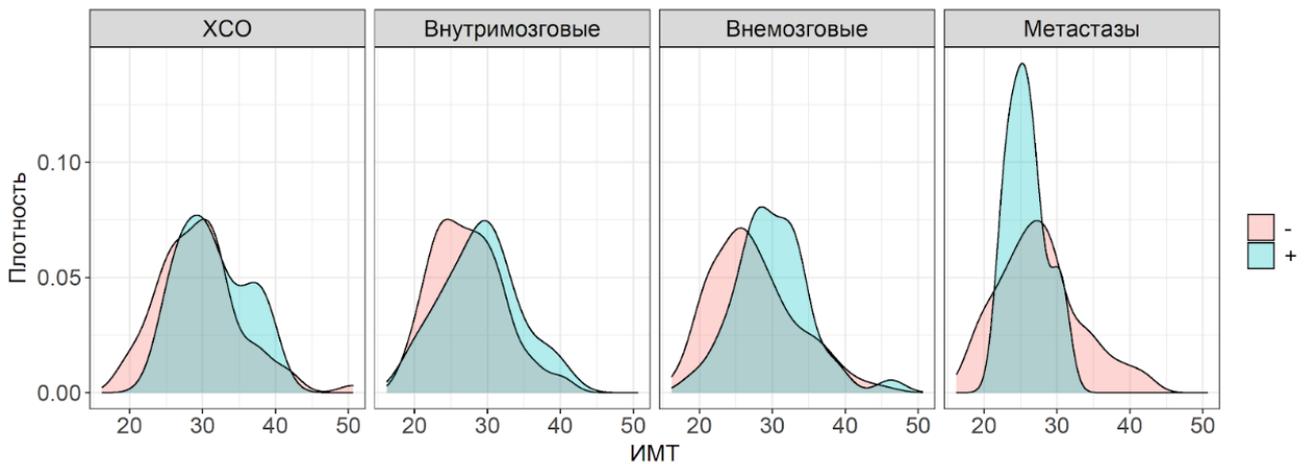


Рисунок 4.4 – Оценка плотности распределения ИМТ в подгруппах без ВТЭО (-) и с ВТЭО (+) для различных видов опухолей (Ось – Y – плотность распределения, ось X – ИМТ)

В условиях сплошного скрининга ВТЭО после удаления опухолей головного мозга частота выявляемости данных осложнений составила почти 15%. Далее необходимо произвести оценку вероятности возникновения геморрагических осложнений на фоне использования НМГ. Это требуется для выявления соотношения «риск/польза» профилактики ВТЭО с применением

антикоагулянтной терапии. На решении данного вопроса был сфокусирован третий этап исследовательской работы (глава V).

Другим значимым выводом, полученным на основании результатов, описанных в данной главе, является тот факт, что при разделении пациентов на группы в соответствии с типом опухолей, не только существенно изменилась частота выявления ВТЭО, но и было установлено, что для каждой группы своеобразно действуют сами факторы риска ВТЭО. Таким образом можно судить, что собственно опухоль является важным звеном патогенеза ВТЭО в периоперационном периоде, а значит дальнейшее изучение ВТЭО у пациентов с опухолями головного мозга должно опираться на дифференцированный подход.

## **5 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НМГ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Вопрос использования НМГ после открытых операций на головном мозге остается краеугольным. По данным литературы нет убедительных данных о том какой риск для пациентов нейроонкологического профиля выше: риск ВТЭО или риск геморрагических осложнений на фоне приема НМГ. В связи с чем, на третьем этапе исследовательской работы была поставлена задача изучить влияние фармакопрофилактики ВТЭО на риск геморрагических осложнений.

Из 4135 пациентов, прошедших лечение в отделении нейроонкологии с 2014 по 2019 год, 3266 больных соответствовали критериям включения в исследование. Из них было 1314 (40 %) мужчин и 1952 (60%) женщин в возрасте от 17 до 81 года, средний возраст составил 51 год. У 41 из 3266 пациентов развилось ВЧК, что составило 1,26%. Демографические характеристики, данные о заболевании и осложнениях отражены в таблице 5.1.

В 1-й группе (с 2014 по 2017 год включительно) было выполнено 2057 вмешательств по удалению опухолей ГМ, из них 26 (1,26%) случаев осложнились развитием ВЧК. Во второй группе (с 2018 по 2019 год) было выполнено 1209 аналогичных операций. В данном случае у 15 пациентов имело место осложнение ВЧК (1,24%). Вместе с тем только в 7 из 41 случаев (17,1%) случившиеся кровотечения произошли одновременно с применением НМГ, в то время как развитие других ВЧК происходило до назначения НМГ или без него (таблица 5.2).

В среднем ВЧК происходило на 1.5/1 [1;2] сутки в первой, и на 2/1 [1;1.5] во второй группе ( $p=0.69$ ). Но при сравнении пациентов НМГ + и НМГ – выявлено, что осложнение развилось на 4/3 [2;6] и 1.2/1 [1;1] сутки соответственно ( $p<0.001$ ) (таблица 5.3).

Таблица 5.1 – Характеристики исследуемой группы

Демографические характеристики, данные о заболевании и осложнениях	Группа 1 (2057)	Группа 2 (1209)	Сопоставление (p)
Пол (м, %)	809 (39,3%)	505 (41,8%)	0.17
Возраст, среднее (диапазон)	51 (от 17 до 80)	51 (от 18 до 81)	0.64
Артериальная гипертензия	960 (46,7%)	598 (49,5%)	0.13
Тип опухоли Аденомы гипофиза Внемозговые опухоли Первичные внутримозговые опухоли Метастазы	228 (11,1%) 932 (45,3%) 634 (30,8%) 263 (12,8%)	162 (13,4%) 511 (42,3%) 377 (31,2%) 159 (13,1%)	0.16
Тип кровоизлияния Эпидуральная гематома Субдуральная гематома Внутримозговая гематома/геморрагическое пропитывание	1 1 22	1 1 10	0.43
Внутрижелудочковое кровоизлияние	1	3	0.43
Тяжесть осложнения Малые Большие	7 19	3 12	0.72

Таблица 5.2 – Данные о частоте ВЧК по группам и годам

Группа	Год	Удаление опухоли ГМ	ВЧК	Из них НМГ+
I	2014	515	8 (1,55%)	0
	2015	523	6 (1,15%)	0
	2016	512	5 (0,98%)	1
	2017	507	7 (1,38%)	1
Итого по I группе		2057	26 (1,26%)	2
II	2018	603	9 (1,49%)	4
	2019	606	6 (0,99%)	1
Итого по II группе		1209	15 (1,24%)	5

Таблица 5.3 – Сроки и тяжесть ВЧК у пациентов, получавших и не получавших НМГ на момент осложнения

Параметры сравнения	НМГ +	НМГ -
N (Группа 1/Группа 2)	7 (2/5)	34 (24/10)
Срок развития ВЧК	4/3 [2; 6]	1.2/1 [1;1]
Тяжесть кровоизлияния		
Большие	6 (85,7%)	25 (73,5%)
Малые	1 (14,3%)	9 (26,5%)

В первой группе исследуемых было выявлено 73% крупных осложнений (19 случаев) и 27% малых (7 случаев). Частота больших осложнений составила 80% или 12 случаев во второй группе. В целом наблюдалось 31 большое ВЧК и 10

малых. Также было проведено сравнение тяжести осложнений у пациентов с НМГ и без него. Так, уровень осложнений у 6 пациентов из 7 с НМГ оказался большим. Доля больших осложнений у пациентов без НМГ составила 73,5% или в количественном выражении у 25 человек. В данном случае  $p=0,66$ .

Анализ частоты развития внутричерепных геморрагических осложнений после удаления опухолей головного мозга показал, что общий риск развития ВЧК составил 1,25%. При этом выявлено, что интенсивное использование НМГ для профилактики ВТЭО не приводит к увеличению частоты ВЧК, кроме того, 85% геморрагических осложнений развиваются еще до назначения НМГ и только 6 из 41 осложнений произошли в момент применения НМГ, что составило 0,18% от общего числа пациентов.

Тем не менее стоит учитывать тот факт, что хотя само по себе использование НМГ лишь незначительно влияет на риск самого факта развития ВЧК, ВЧК развившиеся на фоне применения НМГ склонны к более тяжелому течению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключом к предотвращению ВТЭО является ранняя стратификация риска, позволяющая применять дифференцированный подход к скринингу и профилактике ВТЭО. Среди всех описанных в литературе методов предоперационной оценке наиболее эффективным и удобным для применения в клинической практике нам видится алгоритм, разработанный в ФЦН и описанный в данной работе. Алгоритм позволяет на основании клинико-анамнестических данных произвести оценку риска ВТЭО у пациентов, поступающих на плановое нейрохирургическое вмешательство. На основании представленного алгоритма 1536 (19,4%) пациентов вошли в группу низкого, 4554 (57,5%) умеренного и 1824 (23,1%) высокого риска. При этом ВТЭО были выявлены у 10 (0,65% [0.26; 1.04] %,  $p < 0.05$ ) пациентов с низким риском, у 83 (1,82%, [1.47; 2.24] %,  $p < 0.05$ ) пациентов с умеренным риском и у 230 (12,61%, [11.02; 14.09] %,  $p < 0.05$ ) пациентов с высоким риском ВТЭО. Данные цифры соответствуют ориентировочному распределению пациентов плановой нейрохирургической клиники. Достоинствами алгоритма является его валидация на большом количестве пациентов и простота использования. Ограничением является тот факт, что алгоритм был разработан для популяции плановых нейрохирургических пациентов и не может в полном объеме экстраполироваться на экстренную патологию, такую как ЧМТ и ОНМК.

Большинство научных исследований, посвященных проблеме ВТЭО в нейрохирургии, либо сосредоточены на определенных группах пациентов (с менингиомами, злокачественными глиомами, спинальными патологиями) [18, 24, 74, 92], либо изучают частоту и факторы риска на общей группе "нейрохирургические пациенты" [13, 65]. В данном диссертационном исследовании проведен анализ частоты ВТЭО в разных патологиях и после различных нейрохирургических вмешательств. Эти данные подтверждают необходимость дифференцированного подхода. Было установлено, что 78% всех

случаев ВТЭО происходят у пациентов с сосудистыми заболеваниями, которые были подвергнуты микрохирургическим операциям, а также у онкологических пациентов, которые в совокупности составляют 26,27% от всех случаев. Поэтому, в условиях ограниченных возможностей проведения скринингового УЗИ вен нижних конечностей, фокусирование на этих группах позволяет выявить большинство случаев ВТЭО.

В то время как повышенная предрасположенность онкологических пациентов к развитию ВТЭО хорошо известна, высокая частота ВТЭО в группе пациентов, прошедших сосудистые микрохирургические вмешательства, стала некоторой неожиданностью. Несмотря на это, исследование Agarwal и его команды (2019), в течение которого было исследовано наличие ВТЭО среди 11 436 пациентов с различными нейрохирургическими заболеваниями, выявило, что пациенты после открытых цереброваскулярных операций занимают вторую строчку по частоте развития ВТЭО - 6,5%, уступая лишь пациентам со деформациями позвоночника - 6,7% [13]. Такие данные можно возможно объяснить большей продолжительностью оперативного вмешательства по сравнению с операциями на удаление опухолей, однако допускается и наличие других причин, которые не были включены в исследование и требуют подробной проработки в будущем. Тем не менее, эта статистика подчеркивает значимость основного нейрохирургического заболевания пациента, которую следует учитывать при определении группы риска по ВТЭО.

При сравнении частоты ВТЭО между разными группами пациентов в зависимости от вида патологии было выявлено, что большинство – 148 случаев ВТЭО развились в группе пациентов с опухолями головного мозга, что составило 45,8% от всех ВТЭО. Очевидно, что в данной группе подавляющее большинство было представлено пациентами высокого риска – 90,8%. Таким образом, на этой группе было сконцентрировано основное внимание и был проведен сплошной скрининг ВТЭО с применением УЗИ вен нижних конечностей всем пациентам, который выявил ВТЭО в 14,9% случаев. При этом внутри группы нейроонкологических больных также была зафиксирована определенная

неоднородность частоты развития ВТЭО в подгруппах пациентов в зависимости от конкретного типа опухоли. Так частота ВТЭО у пациентов с опухолями ХСО составила 21,7%, в то время как у пациентов с метастазами 7,9%. Эти данные свидетельствуют о наличии специфических механизмов развития ВТЭО для каждого типа опухолей головного мозга и дальнейшее изучение проблемы ВТЭО в нейроонкологии должно опираться на дифференцированный подход.

Наряду с широко известными общими факторами риска ВТЭО, такими как ВТЭО в анамнезе, ИМТ, возраст пациента и др. в ряде работ упоминается D-димер фибрина как маркер тромбоза и предтромботического состояния [7, 8, 68]. D-димер действительно проявляет себя достаточно чувствительным показателем, тем не менее его специфичность не высока. В группе из 217 пациентов было зафиксировано 10 ВТЭО. При этом 56 больных имели повышенный уровень D-димера до операции и из них у 4 развилось ВТЭО, что составило 7,1%, в то время как 6 ВТЭО произошли у пациентов с нормальным уровнем D-димера. Еще одним недостатком использования показателя D-димера для стратификации риска является то, что, подобно другим лабораторным анализам, он требует финансовых затрат и времени на проведение и интерпретацию результатов, а также достоверность может различаться между разными лабораториями. С учетом вышеизложенного, можно сказать, что D-димер может быть использован в качестве одного из маркеров повышенного риска ВТЭО, но как основной метод стратификации риска он уступает методу, основанному исключительно на клинических и анамнестических данных.

Трудность диагностики ВТЭО заключается в том, что ВТЭО зачастую имеют очень неспецифичные клинические проявления или не имеют их совсем вплоть до момента наступления внезапного летального исхода от ТЭЛА. Кроме того, Проведение активного скрининга ВТЭО с использованием ультразвукового исследования вен нижних конечностей позволило точно определить время развития ВТЭО с точностью до часа. В большинстве случаев это происходит в первые или вторые сутки после операции, а в некоторых случаях даже в первые часы. Это свидетельствует о том, что большинство тромбозов напрямую связаны

с нейрохирургическим вмешательством и возникают либо в операционной, либо непосредственно после операции в раннем периоде нахождения пациента в реанимационном отделении. В связи с этим наиболее эффективной стратегией раннего выявления ВТЭО является проведение тотального скрининга УЗИ вен нижних конечностей. И поскольку более 90% ВТЭО были зафиксированы в первые послеоперационные сутки, оптимальным сроком проведения скринингового УЗИ являются первые 24 часа после операции. Очевидно, что при наличии большого потока пациентов тотальный скрининг создает экономические и организационные трудности. Таким образом для того, чтобы оптимизировать данный процесс целесообразно проводить сплошной скрининг только пациентам, отнесенным в группы умеренного и высокого риска ВТЭО, исключая из процесса пациентов с низким риском. В качестве альтернативного варианта допустимо сосредотачивать усилия на пациентов с определенной патологией. Как показано в нашей работе, это должны быть пациенты после микрохирургических вмешательств по поводу онкологических и сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, составляющих совокупно 26,3% от численности всех пациентов и 78% от всех случаев ВТЭО. Такой подход продемонстрировал свою высокую эффективность в ряде работ [18, 24, 59, 92].

По нашим данным, при использовании активного скрининга ВТЭО с применением УЗИ вен нижних конечностей общая частота встречаемости ВТЭО среди пациентов, оперированных по поводу первичных опухолей головного мозга и метастазов составила почти 15%. В то время как по данным литературы выявляемость ВТЭО при проведении УЗИ только при наличии клинических проявлений или у пациентов крайне высокого риска выявляемость составляет не более 4 % [33, 91]

Из представленных в настоящее время статей по проблемам ВТЭО в большинстве случаев анализ факторов рисков и частоты возможных осложнений производится на основе неоднородной группы пациентов. К ним, как правило, относятся больные, имеющие различные опухоли головного мозга, а также со спинальными или сосудистыми патологиями. Поэтому в ходе данного

исследования была поставлена такая важная задача, как определение наиболее располагающих к возникновению ВТЭО опухолей или факторов риска, связанных с видом опухоли.

Согласно полученным в результате проведенного исследования данным, чаще всего встречаются ВТЭО у пациентов с опухолями ХСО, причем течение таких осложнений более тяжелое. Все ТЭЛА оказались летальными. В ряде исследовательских работ представлено описание увеличения риска венозной тромбоземболии у указанной категории пациентов [62, 97]. В качестве причин в данном случае называют «обусловленную повышением факторов свертывания VIII, IX, фактора фон Виллебранда коагулопатией, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена – 1 у пациентов с синдромом Кушинга, который встречается при аденомах гипофиза, а также ожирение у пациентов» [41, 101].

Риск развития ВТЭО у пациентов с внутримозговыми опухолями составил 13,8%. Из имеющихся исследований известно о существенном росте риска тромбоземболии и тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локации, в том числе, с опухолями головного мозга [91]. Так, в исследовании Stein et al в 200 году сравнивалась частота ВТЭО среди пациентов со злокачественными образованиями различных органов, и при этом по частоте развития ВТЭО опухоли головного мозга оказались на втором месте после рака поджелудочной железы, опередив другие заболевания [96].

У пациентов, имеющих внемозговые опухоли, частота возникновения ВТЭО составила 15,4%. В сравнении с другими группами у пациентов данной категории наблюдались более частые и крупные кровопотери, а также более продолжительные по времени оперативные вмешательства. Кроме того, пациенты данной группы чаще других испытывали различные инфекционные осложнения, у них наблюдалось нарастание неврологического дефицита и пр. Все указанные факторы стали причиной значительного повышения риска возникновения ВТЭО.

У пациентов с метастазами частота возникновения ВТЭО оказалась неожиданно низкой, составив всего 7,9%. Причина таких результатов видится в том, что, по сравнению с другими группами, продолжительность операций по

удалению метастазов занимает меньше времени, кровопотеря, как правило, ниже. Нарастание неврологического дефицита в этой группе не наблюдалось. Было отмечено только одно инфекционное осложнение. В АРО такие пациенты также проводили существенно меньше времени. Определенную роль в формировании риска ВТЭО у пациентов с метастазами, кроме того, имеет сниженный индекс массы тела, что характерно для людей с метастатическим поражением.

Таким образом, в работе нашло подтверждение описание роли различных факторов риска возникновения ВТЭО. Среди данных факторов были отмечены возраст и масса тела пациентов, длительность их пребывания в АРО, а также развитие различных инфекционных осложнений. Проведенный однофакторный анализ позволил учесть такой значимый фактор, как послеоперационный койко-день. Вместе с тем, важно помнить о том, что диагностика большинства случаев ВТЭО осуществляется в первые сутки. Это позволяет заключить, что ВТЭО, вероятнее всего, стали предикторами длительного пребывания пациентов в стационаре, а не наоборот.

Компрессионный трикотаж нижних конечностей является крайне эффективной мерой профилактики ВТЭО. Благодаря минимальному числу противопоказаний и простоте применения, мы рекомендуем использование данной профилактической меры всем пациентам в течение всего времени нахождения в стационаре.

Аппаратная перемежающаяся пневмокомпрессия является более сложной в применении методикой, но в то же время, сравнимую с эффективностью хемопрофилактики. Таким образом, на наш взгляд, целесообразно применять ППК у пациентов группы высокого риска ВТЭО во время хирургического вмешательства, во время нахождения пациента в АРО или до момента вертикализации.

Хемопрофилактика ВТЭО с применением препаратов гепарина остается наиболее дискуссионным вопросом. Несмотря на доказанную эффективность НМГ в аспекте предотвращения ВТЭО, по-прежнему многие нейрохирурги имеют высокую настороженность в отношении назначения НМГ, опасаясь

интракраниальных геморрагических осложнений. В нашей работе была продемонстрирована безопасность применения НМГ. Так с 2018 года, после введения в практику раннего назначения НМГ пациентам умеренного и высокого риска ВТЭО (то есть всем нейроонкологическим пациентам без абсолютных противопоказаний), развилось 15 ВЧК, что составило 1,24%. При этом только 5 из 15 ВЧК развились на фоне применения НМГ, что в свою очередь составило 0,4% от всех случаев. Для сравнения в период до введения в практику активного применения НМГ частота ВЧК составляла 1,26%. Таким образом, мы рекомендуем не отказываться от столь эффективного метода предотвращения ВТЭО, поскольку у нейроонкологических пациентов риск развития ВТЭО существенно превышает риск развития интракраниальных геморрагических осложнений.

В то же время у пациентов, получающих НМГ, нужно особенно тщательно подходить к скринингу внутричерепных кровоизлияний, проводя МСКТ головного мозга.

Иницирующим фактором развития ВТЭО является застой венозной крови в нижних конечностях является иммобилизация нижних конечностей во время наркоза, постельного режима или ввиду неврологического дефицита. Таким образом, мощным терапевтическим эффектом обладает активизация больных, ускоряющая кровоток венозного русла за счет включения мышечного насоса и других факторов. В работе выявлен такой фактор риска ВТЭО у нейроонкологических пациентов как длительность нахождения в АРО более 12 часов. У пациентов с внутримозговыми и внемозговыми опухолями, которые провели более 12 часов в АРО повышался риск ВТЭО на 17 и 14 % соответственно, по сравнению с пациентами, переведенными из АРО, а значит и активизированными, в день операции. Мы рекомендуем проводить вертикализацию и полную активизацию пациентов настолько рано, насколько это возможно по хирургическим показаниям.

Вышеизложенные положения нашли отражение в разработанном авторами комплексе мероприятий по скринингу и профилактике ВТЭО, основанном на отнесении каждого пациента к определенной группе риска ВТЭО (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Комплекс профилактических мероприятий в соответствии с группой риска по ВТЭО (разработан Гужиным В.Э., Мойсак Г.И., Бервицким А.В., ФЦН г. Новосибирск)

Мера	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Ранняя активизация	+	+	+
Компрессионный трикотаж на весь период госпитализации	+	+	+
Скрининговое УЗИ вен нижних конечностей в первые 24 часа после операции	-	+	+
НМГ начиная со вторых послеоперационных суток	-	+	+
ППК во время операции и нахождения в АРО	-	-	+

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный алгоритм стратификации риска венозных тромбоземболических осложнений у нейрохирургических пациентов валидирован на большом клиническом материале (7914 пациентов) и показал свою прогностическую эффективность с выявлением венозных тромбоземболических осложнений:

- у пациентов группы низкого риска в 0,65% случаев,
- у пациентов группы умеренного риска в 1,82% случаев,
- у пациентов высокого риска в 12,61% случаев ( $p < 0,05$ ).

2. Для пациентов, оперированных по поводу опухолей головного мозга, факторами риска являются возраст ( $p < 0,05$ ), количество койко-дней ( $p < 0,05$ ), длительность хирургического вмешательства более 4 часов для пациентов с глиомами головного мозга ( $p < 0,05$ ), кровопотеря ( $p < 0,05$ ), длительность нахождения в отделении анестезиологии и реанимации более 12 часов ( $p < 0,05$ ), морфологический тип опухоли головного мозга ( $p < 0,05$ ), а частота выявления таких осложнений достигает 14,9%.

3. Повышенный уровень D-димера фибрина свидетельствует о наличии предтромботического состояния, однако не обладает достаточной специфичностью.

4. Раннее назначение низкомолекулярного гепарина с целью фармакопрофилактики венозных тромбоземболических осложнений не влияет на частоту интракраниальных геморрагических осложнений после удаления опухолей головного мозга по сравнению с общей частотой внутричерепных кровоизлияний после удаления опухолей головного мозга и составляет 0,2% и 1,25% соответственно. В то же время внутричерепные кровоизлияния, развившиеся на фоне применения низкомолекулярного гепарина имели тенденцию к более тяжелому течению.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе госпитализации всем пациентам рекомендуется оценивать риск ВТЭО по алгоритму стратификации риска

2. При отнесении пациента в группу низкого риска объем профилактических мер должен включать в себя ношение компрессионного трикотажа на нижних конечностях в течение всего периода госпитализации и максимально раннюю активизацию пациента после оперативного вмешательства. Скрининговая инструментальная или лабораторная диагностика нецелесообразна. УЗИ вен нижних конечностей следует проводить только при наличии подозрения на ТГВ по клиническим данным или при возникновении новых обстоятельств, позволяющих перевести пациента в группу умеренного риска (длительная операция, длительное нахождение в АРО).

3. При отнесении пациента в группу умеренного риска пациенту помимо обязательного ношения компрессионного трикотажа и ранней активизации, рекомендуется дополнять объем профилактики назначением НМГ. Стандартная профилактическая дозировка составляет 0,4 мл подкожно один раз в сутки. Доза может быть скорректирована по массе пациента и по данным теста тромбодинамики. При назначении НМГ на 2-е послеоперационные сутки риск геморрагических осложнений не отличается от такового у пациентов, не получающих НМГ. Пациентам умеренного риска ВТЭО необходимо проводить скрининговое УЗИ вен нижних конечностей в течение 24 часов после оперативного вмешательства.

4. Пациентам группы высокого риска рекомендуется проводить профилактику ВТЭО с применением компрессионного трикотажа нижних конечностей, максимально ранней активизации, назначения НМГ со вторых послеоперационных суток в профилактической дозировке и использования ППК во время хирургического вмешательства и нахождения в отделении реанимации. В обязательном порядке в течение 24 часов после операции должно быть

проведено УЗИ вен нижних конечностей и далее каждые 3 дня до момента полной активизации.

5. При выявлении на основании полученных данных УЗИ вен нижних конечностей ТГВ неблагоприятных характеристикам тромба (эмболенность, флотация) или при развитии клинических признаков ТЭЛА в обязательном порядке должна проводиться МСКТ-ангиопульмонография.

6. При установлении диагноза ТГВ или ТЭЛА осуществляется консультация сосудистого хирурга для определения показаний к увеличению дозировки НМГ до лечебной или проведению хирургической профилактики ТЭЛА (перевязка вен, имплантация кава-фильтра).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АРО – отделение анестезиологии и реанимации
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия
- ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ВЧК – внутрочерепное кровоизлияние
- ГМ – головной мозг
- ИМТ – индекс массы тела
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ППК – перемежающаяся пневмокомпрессия
- ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФЦН – федеральный центр нейрохирургии
- ХСО – хиазмально-селлярная область
- ЦНС – центральная нервная система

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баринов, В. Е. Клиническая оценка шкалы «Caprini» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов / В. Е. Баринов, К. В. Лобастов, В. В. Бояринцев, И. В. Счастливец // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12 (1). – С. 11-16.
2. Кордонская, О. О. Хирургическое лечение пациентов с сочетанной онкологической и сосудистой патологией головного мозга / О. О. Кордонская, С. А. Мельченко, И. А. Фумин, В. А. Горожанин, В. А. Лукьянчиков, И. В. Сенько // *Нейрохирургия*. – 2021. – Т. 23. № 3. – С. 48-58.
3. Крылов, В. В. Результаты хирургического лечения пациентов с разрывами аневризм перикаллезной артерии / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, И. В. Григорьев, В. А. Лукьянчиков, И. В. Сенько, В. А. Шарифуллин // *Нейрохирургия*. – 2018 – Т. 20. № 2. – С. 17-26. – <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-2-17-26>.
4. Маркина, М. С. Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии у нейрохирургических больных / М. С. Маркина, А. Ю. Лубнин, С. В. Мадорский // *Анестезия и реаниматология*. – 2008. – № 2. – С. 82-84.
5. Маркина, М. С. Комплексная профилактика тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у нейрохирургических больных в периоперационном периоде : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28, 14.00.37 / Маркина Мария Сергеевна. – М., 2005. – 131 с.
6. Маркина, М. С. Тромбоэмболия легочной артерии у нейрохирургических больных. Часть III. Анализ клинической эффективности и безопасности комбинированной профилактики тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических больных в периоперационном периоде / М. С. Маркина, А. Ю. Лубнин, С. В. Мадорский // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. – 2007. – № 3. – С. 26-31.

7. Маркина, М. С. ТЭЛА у нейрохирургических больных. Часть I. Анализ частоты встречаемости на основании секционного материала / М. С. Маркина, А. Ю. Лубнин, А. Г. Коршунов // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2007. – № 1. – С. 36-39.
8. Маркина, М. С. ТЭЛА у нейрохирургических больных. Часть II. Оценка информативности определения уровня Д-димера фибрина в предоперационном периоде / М. С. Маркина, А. Ю. Лубнин, О. Н. Киричкова // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2007. – № 2. – С. 36-39.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – № 4. – Вып. 2. – С. 1-52.
10. Ткачев, В. В. Тактика лечения пациентов с разрывами церебральных аневризм, что нового? / В. В. Ткачев, Л. В. Шагал, Г. Г. Музлаев // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2017. – Том IX, № 2. – С. 60-71.
11. Шнякин, П. Г. Осложнения операций на головном мозге / П. Г. Шнякин, Д. А. Рзаев, П. Г. Руденко. – Красноярск: Версо, 2020. – 314 с.
12. Agarwal, S. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States / S. Agarwal, D. Clark 3 rd, K. Sud, W. A. Jaber, L. Cho, V. Menon // Am. J. Cardiol. Elsevier Inc. – 2015. – № 116 (8). – P. 1270-1276.
13. Agarwal, N. Risk-to-Benefit Ratio of Venous Thromboembolism Prophylaxis for Neurosurgical Procedures at a Quaternary Referral Center / N. Agarwal, G. A. Zenonos, P. Agarwal, F. J. Walch, E. Roach, S. J. Stokes, R. M. Friedlander, P. C. Gerszten // Clin. Neurosurg. Oxford University Press. – 2019. – № 84 (2). – P. 355-361.
14. Agnelli, G. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery / G. Agnelli, F. Piovella, P. Severi, M. Pini, A.D'Angelo, C. Beltrametti, M. Damiani, G. C. Andrioli, R. Pugliese, G. Brambilla // N. Engl. J.

Med. – 1998. – № 339 (2). – P. 80-85.

15. Agu, O. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism / O. Agu, G. Hamilton, D. Baker // *Br. J. Surg.* – 1999. – № 86 (8). – P. 992-1004.

16. Algattas, H. Analysis of Venous Thromboembolism Risk in Patients Undergoing Craniotomy / H. Algattas, K. T. Kimmell, G. E. Vates, B. S. Jahromi // *World Neurosurg.* Elsevier Inc. – 2015. – № 84 (5). – P. 1372-1379.

17. Algattas, H. Systematic review of safety and cost-effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis strategies in patients undergoing craniotomy for brain tumor / H. Algattas, D. Damania, I. DeAndrea-Lazarus, K. T. Kimmell, N. F. Marco, K. A. Walter, G. E. Vates, B. S. Jahromi // *Neurosurgery.* – 2018. – № 82 (2). – P. 142-154.

18. Alshehri, N. Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis / N. Alshehri, D. J. Cote, M. M. Hulou, A. Alghamdi, A. Alshahrani, R. A. Mekary, T. R. Smith // *J. Neurooncol.* Springer US. – 2016. – № 130 (3). – P. 561-570.

19. Arabi, Y. M. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis / Y. M. Arabi, F. Al-Hameed, K. E. A. Burns, S. Mehta, S. J. Alsolamy, M. S. Alshahrani, Y. Mandourah, G. A. Almekhlafi, M. Almaani, A. A. Bshabshe, S. Finfer, Z. Arshad, I. Khalid, Y. Mehta, A. Gaur, H. Hawa, H. Buscher, H. Lababidi, A. A. Aithan, S. A. I. Abdukahil, J. Jose, L. Y. Afesh, A. Al-Dawood // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society. – 2019. – № 380 (14). – P. 1305-1315.

20. Bahl, V. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method / V. Bahl, H. M. Hu, P. K. Henke, T. W. Wakefield, D. A. Campbell Jr., J. A. Caprini // *Ann. Surg.* Ann Surg. – 2010. – № 251 (2). – P. 344-350.

21. Bekelis, K. Risk of venous thromboembolism and operative duration in patients undergoing neurosurgical procedures / K. Bekelis, N. Labropoulos, S. Coy // *Clin. Neurosurg.* – 2017. – № 80 (5). – P. 787-792.

22. Canty, A. Bootstrap R (S-Plus) Functions. R package version 1.3-28 / A. Canty, B. D. Ripley. – 2021.
23. Caprini, J. A. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients / J. A. Caprini, J. I. Arcelus, J. H. Hasty, A. C. Tamhane, F. Fabrega // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 1991. – № 17 (3). – P. 304-312.
24. Carrabba, G. Risk of post-operative venous thromboembolism in patients with meningioma / G. Carranna, M. Riva, V. Conte, A. Di Cristofori, M. Caroli, M. Locatelli, M. Castellani, P. Bucciarelli, A. Artoni, N. Stocchetti, I. Martinelli, P. Rampini // *J. Neurooncol. Springer US*. – 2018. – № 138 (2). – P. 401-406.
25. Cerrato, D. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients / D. Cerrato, C. Ariano, F. Fiacchino // *J. Neurosurg.* – 1978. – № 49 (3). – P. 378-381.
26. Chalouhi, N. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Large Hemispheric Infarction Undergoing Decompressive Hemicraniectomy / N. Chalouhi, B. Daou, F. Rincon, M. Montano, A. Kent, K. Barkley, R. M. Starke, S. Tjoumakaris, D. Hasan, R. Dalyai, R. Rosenwasser, P. Jabbour // *Neurocrit. Care. Humana Press Inc.* – 2016. – № 25 (1). – P. 105-109.
27. Cheang, M. Y. Is anticoagulation for venous thromboembolism safe for Asian elective neurosurgical patients? A single centre study / M. Y. Cheang, T. T. Yeo, N. Chou, S. Lwin, Z. X. Ng // *ANZ J. Surg.* – 2019. – № 89 (7). – P. 919-924.
28. Chen, A. H. Intermittent pneumatic compression devices – Physiological mechanisms of action / A. H. Chen, S. G. Frangos, S. Kilaru, B. E. Sumpio // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. W.B. Saunders Ltd.* – 2001. – № 21 (5). – P. 383-392.
29. Chibbaro, S. Evolution of Prophylaxis Protocols for Venous Thromboembolism in Neurosurgery: Results from a Prospective Comparative Study on Low-Molecular-Weight Heparin, Elastic Stockings, and Intermittent Pneumatic Compression Devices / S. Chibbaro, H. Sebula, J. Todeschi, M. Fricia, D. Vigouroux, H. Abid, H. Kourbanhousen, R. Pop, B. Nannavecchia, A. Gubian, L. Prisco, G. K. I. Ligarotti, F. Proust, M. Ganau // *World Neurosurg. Elsevier Inc.*, 2018. – № 109. – P. e510-e516.

30. Chindamo, M. C. Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: Where do we stand? / M. C. Chindamo, M. A. Marques // *Jornal Vascular Brasileiro. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.* – 2019. – № 18.

31. Comerota, A. J. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis / A. J. Comerota, V. Chouhan, R. N. Harada, L. Sun, J. Hosking, R. Veermansumeni, A. J. Comerota Jr., D. Schlappy, A. K. Rao // *Ann. Surg.* – 1997. – № 226 (3). – P. 306-313; discussion 313-314.

32. Constantini, S. Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study / S. Constantini, A. Kanner, A. Friedman, Y. Shoshan, Z. Israel, E. Ashkenazi, M. Gertel, A. Even, Y. Shevach, M. Shalit, F. Umansky, Z. H. Rappaport // *J. Neurosurg. American Association of Neurological Surgeons.* – 2001. – № 94 (6). – P. 918-921.

33. Cote, D. J. Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumors: A U.S. Nationwide Analysis / D. J. Cote, H. M. Dubois, A. V. Karhade, T. R. Smith // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2016. – № 42 (8). – P. 870-876.

34. David, W. Applied Logistic Regression. Second / W. David, S. L. Hosmer. – New York: Wiley, 2000. – 375 p.

35. De Miguel-Diez, J. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011 / J. De Miguel-Diez, R. Jimenez-Garcia, D. Jimenez, M. Monreal, R. Guijarro, R. Otero, V. Hernandez-Barrera, J. Trujillo-Santos, A. L. de Andres, P. Carrasco-Garrido // *Eur. Respir. J. Eur Respir J.* – 2014. – № 44 (4). – P. 942-950.

36. Dentali, F. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy / F. Dentali, W. Ageno, F. Pomero, L. Fenoglio, A. Squizzato, M. Bonzini // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH.* – 2016. – № 11 (2). – P. 399-405.

37. Dickinson, L. D. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis

prophylaxis in patients with brain tumors / L. D. Dickinson, L. D. Miller, C. P. Patel, S. K. Gupta // *Neurosurgery*. – 1998. – № 43 (5). – P. 1074-1079.

38. Epstein, N. E. A review of the risks and benefits of differing prophylaxis regimens for the treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgery / N. E. Epstein // *Surg. Neurol. Elsevier Inc.* – 2005. – № 64 (4). – P. 295-301.

39. Epstein, N. E. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions / N. E. Epstein // *J. Spinal Disord. Tech.* – 2006. – № 19 (1). – P. 28-31.

40. Epstein, N. E. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review / N. E. Epstein // *Spine (Phila. Pa. 1976)*. – 2005. – № 30 (22). – P. 2538-2543.

41. Franchini, M. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders / M. Franchini, G. Lippi, F. Manzato, P. P. Vescovi, G. Targher // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – № 162 (3). – P. 439-451.

42. Gerlach, R. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients / R. Gerlach, M. Krause, V. Seifert, K. Goerlinger // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2009. – № 151 (8). – P. 873-900.

43. Goel, N. J. Complications Predicting Perioperative Mortality in Patients Undergoing Elective Craniotomy: A Population-Based Study / N. J. Goel, A. N. Mallela, P. Agarwal, K. G. Abdullah, O. A. Choudhri, D. K. Kung, T. H. Lucas, H. I. Chen // *World Neurosurg. Elsevier Inc.* – 2018. – № 118. – P. e195-e205.

44. Goldhaber, S. Z. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis / S. Z. Goldhaber, K. Dunn, M. Gerhard-Herman, J. K. Park, P. McL. Black // *Chest. American College of Chest Physicians*. – 2002. – № 122 (6). – P. 1933-1937.

45. Hajibandeh, S. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism / S. Hajibandeh, S. Hajibandeh, G. A. Antoniou, J. R. Scurr,

F. Torella // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. – 2017. – № 11 (11). – P. CD011764.

46. Hamidi, S. Incidence of venous thromboembolic complications in instrumental spinal surgeries with preoperative chemoprophylaxis / S. Hamidi, M. Riazi // *J. Korean Neurosurg. Soc. Korean Neurosurgical Society*. – 2015. – № 57 (2). – P. 114-118.

47. Hamilton, M. G. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: A review / M. G. Hamilton, R. D. Hull, G. F. Pineo // *Neurosurgery*. – 1994. – № 34(2). – P. 280-296.

48. Hamilton, M. G. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: A systematic review and meta-analysis / M. G. Hamilton, W. H. Yee, R. D. Hull, W. A. Ghali // *Neurosurgery*. – 2011. – № 68 (3). – P. 571-581.

49. Hoffman, H. The risk factors, outcomes, and costs associated with venous thromboembolism after traumatic brain injury: a nationwide analysis / H. Hoffman, M. S. Jalal, L. S. Chin // *Brain Inj. Taylor & Francis*. – 2019. – № 33 (13-14). – P. 1671-1678.

50. Iorio, A. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: A meta-analysis / A. Iorio, G. Agnelli // *Arch. Intern. Med. American Medical Association*. – 2000. – № 160 (15). – P. 2327-2332.

51. Jeraq, M. Venous thromboembolism in brain tumor patients / M. Jeraq, D. J. Cote, T. R. Smith // *Adv. Exp. Med. Biol. Springer New York LLC*. – 2017. – № 906. – P. 215-228.

52. Joffe, S. N. Incidence Of Post-Operative Deep Vein Thrombosis In Neurosurgical patients / S. N. Joffe // *J. Neurosurg*. – 1975. – № 42. – P. 201-203.

53. Keller, K. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany / K. Keller, L. Hobohm, M. Ebner, K.-P. Kresoja, T. Munzel, S. V. Konstantinedes, M. Lankeit // *Eur. Heart J. Eur Heart J*. – 2020. – № 41 (4). – P. 522-529.

54. Khan, N. R. Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: An updated systematic review and meta-analysis / N. R. Khan, P. G. Patel, J. P. Sharpe, S. L. Lee, J. Sorenson // *J. Neurosurg.* – 2018. – № 129 (4). – P. 906-915.

55. Kimmell, K. T. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for neoplastic disease / K. T. Kimmell, K. A. Walter // *J. Neurooncol.* – 2014. – № 120 (3). – P. 567-573.

56. Kleindienst, A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery / A. Kleindienst, H. B. Harvey, E. Mater, J. Bronst, J. Flack, K. Herenz, W. F. Haupt, R. Schon // *Acta Neurochir. (Wien). Acta Neurochir (Wien).* – 2003. – № 145 (12). – P. 1085-1091.

57. Kurtoglu, M. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin / M. Kurtoglu, H. Yanar, Y. Bilsel, R. Guloglu, S. Kizilirmak, D. Buyukkurt, V. Granit // *World J. Surg.* – 2004. № 28 (8). – P. 807-811.

58. Lehnert, P. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality / P. Lehnert, T. Lange, C. H. Moller, P. S. Olsen, J. Carlsen // *Thromb. Haemost. Thromb Haemost.* – 2018. – № 118 (3). – P. 539-546.

59. Liang, C. W. Timing of deep vein thrombosis formation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C. W. Liang, K. Su, J. J. Liu, A. Dogan, H. E. Hinson // *J. Neurosurg. American Association of Neurological Surgeons.* – 2015. – № 123 (4). – P. 891-896.

60. Macdonald, R. L. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy / R. L. Macdonald, C. Amidei, J. Baron, B. Weir, F. Brown, R. K. Erickson, J. Hekmatpanah, D. Frim // *Surg. Neurol.* – 2003. – № 59 (5). – P. 363-372; discussion 372-4.

61. Macki, M. A direct comparison of prophylactic low-molecular-weight

heparin versus unfractionated heparin in neurosurgery: A meta-analysis / M. Macki, M. Fakhri, S. K. Anand, R. Suryadevara, J. Elmenini, V. Chang // *Surg. Neurol. Int.* – 2019. – № 10 (202). – P. 4-10.

62. Manetti, L. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: Results from a prospective study before and after surgery / L. Manetti, F. Bogazzi, C. Giovannetti, V. Rafaelli, M. Genovesi, G. Pellegrini, L. Ruocco, A. Iannelli, E. Martino // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – № 163 (5). – P. 783-791.

63. Marras, L. C. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: An evidence-based review / L. C. Marras, W. H. Geerts, J. R. Perry // *Cancer.* – 2000. – № 89 (3). – P. 640-646.

64. Morris, R. J. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis?: A systematic review of direct clinical comparisons / R. J. Morris, J. P. Woodcock // *Annals of Surgery.* – 2010. – № 251 (3). – P. 393-396.

65. Natsumeda, M. High Incidence of Deep Vein Thrombosis in the Perioperative Period of Neurosurgical Patients / M. Natsumeda, T. Uzuka, J. Watanabe, M. Fukuda, Y. Akaiwa, K. Hanzawa, M. Okada, M. Oishi, Y. Fujii // *World Neurosurg. Elsevier Inc.* – 2018. – № 112 (2018). – P. e103-e112.

66. Nunno, A. Risk Factors and Associated Complications of Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Craniotomy for Meningioma / A. Nunno, Y. Li, T. A. Pieters, J. E. Towner, T. Schmidt, M. Shi, K. Walter, Y. M. Li // *World Neurosurg. Elsevier Inc.* – 2019. – № 122. – P. e1505-e1510.

67. Nurmohamed, M. T. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery / M. T. Nurmohamed, A. M. van Riel, C. M. Henkens, M. M. Koopman, G. T. Que, P. d'Azemar, H. R. Buller, J. W. ten Cate, J. A. Hoek, J. van der Meer, C. van der Heul, A. G. Turpie, S. Haley, A. Sicurella, M. Gent // *Thromb. Haemost.* – 1996. – № 75 (2). – P. 233-238.

68. Palareti, G. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess

the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study / G. Palareti, C. Legnani, B. Cosmi, E. Antonucci, N. Erba, D. Poli, S. Testa, A. Tositto // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2016. – № 38 (1). – P. 42-49.

69. Pannucci, C. J. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis / C. J. Pannucci, L. Swistin, J. K. MacDonald, P. K. Henke, B. S. Brooke // *Ann. Surg.* *Ann Surg.* – 2017. – № 265 (6). – P. 1094-1103.

70. Patefield, W. M. An Efficient Method of Generating Random  $R \times C$  Tables with Given Row and Column Totals / W. M. Patefield // *J. R. Stat. Soc. Ser. C. Royal Statistical Society.* – 1981. – № 30 (1). – P. 91-97.

71. Patel, A. P. An analysis of deep vein thrombosis in 1277 consecutive neurosurgical patients undergoing routine weekly ultrasonography / A. P. Patel, M. T. Koltz, C. A. Sansur, M. Gulati, D. K. Hamilton // *Journal of Neurosurgery.* – 2013. – № 118 (3). – P. 505-509.

72. Pavon, J. M. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review / J. M. Pavon, S. S. Adam, Z. A. Razouki, J. R. McDuffie, P. F. Lachiewicz, A. S. Kosinski, C. A. Beadles, T. L. Ortel, A. Nagi, J. W. Williams Jr. // *J. Arthroplasty.* – 2016. – № 31 (2). – P. 524-532.

73. Perry, J. R. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma / J. R. Perry // *Neuro. Oncol.* – 2012. – № 14 (4). – P. iv73-80.

74. Piper, K. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery / K. Piper, H. Algattas, I. A. DeAndrea-Lazarus, K. T. Kimmell, Y. M. Li, K. A. Walter, H. J. Silberstein, G. E. Vates // *J. Neurosurg. Spine. American Association of Neurological Surgeons.* – 2017. – № 26 (1). – P. 90-96.

75. Pranata, R. The use of intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in neurosurgical patients – A systematic review and meta-analysis / R. Pranata, H. Deka, E. Yonas, R. Vania, A. E. Tondas, A. A. Lukito, J. July // *Clin. Neurol. Neurosurg. Elsevier B.V.* – 2020. – № 191.

76. Ranasinghe, M. G. Surgical management of brain metastases. / M.G. Ranasinghe, J.M. Sheehan // *Neurosurgical focus*. – 2007. – № 122 (3). – P. 1-7.

77. Raskob, G. E. Thrombosis: a major contributor to global disease burden / G. E. Raskob, P. Angchaisuksiri, A. N. Blanco, H. Buller, A. Gallus, B. J. Hunt, E. M. Hylek, A. Kakkar, S. V. Konstantinides, M. McCumber, Y. Ozaki, A. Wendelboe, J. I. Weitz // *Semin. Thromb. Hemost.* Thieme Medical Publishers, Inc. – 2014. – № 40 (7). – P. 724-735.

78. Raslan, A. M. Prophylaxis for venous thrombo-embolism in neurocritical care: a critical appraisal / A. M. Raslan, J. D. Fields, A. Bhardwaj // *Neurocrit. Care*. – 2010. – № 12 (2). – P. 297-309.

79. Ravikumar, R. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism / R. Ravikumar, K. J. Williams, A. Babber, H. M. Moore, T. R. Lane, J. Shalhoub, A. H. Davies // *Phlebology*. – 2018. – № 33 (6). – P. 367-378.

80. Roderick, P. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: Systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis / P. Roderick, G. Ferris, K. Wilson, H. Halls, D. Jackson, R. Collins, C. Baigent // *Health Technology Assessment. National Co-ordinating Centre for HTA*. – 2005. – № 9 (49). – P. 1-78.

81. Rolston, J. D. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? / J. D. Rolston, S. J. Han, O. Bloch, A. T. Parsa // *J. Neurosurg*. – 2014. – № 121 (4). – P. 908-918.

82. Sachdeva, A. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis / A. Sachdeva, M. Dalton, S. V. Amaragiri, T. Lees // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. – 2010. – № 7 (7). – P. CD001484.

83. Sachdeva, A. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis / A. Sachdeva, M. Dalton, T. Lees // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. – 2018. – № 2018 (11). – P. 122-135.

84. Sartori, M. T. Prothrombotic state in glioblastoma multiforme: an evaluation of the procoagulant activity of circulating microparticles / M. T. Sartori, A. D. Puppa, A. Ballin, G. Saggiorato, D. Bernardi, A. Padoan, R. Scienza, D. d'Avella,

G. Cella // *J. Neurooncol.* – 2011. – № 104 (1). – P. 225-231.

85. Schoepf, U. J. Review : Current Perspective Spiral Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism / U. J. Schoepf, S. Z. Goldhaber, P. Costello // *Circulation.* – 2004. – № 109 (18). – P. 2160-2167.

86. Semrad, T. J. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma / T. J. Semrad, R. O'Donnell, T. Wun, H. Chew, D. Harvey, H. Zhou, R. H. White // *J. Neurosurg.* – 2007. – № 106 (4). – P. 601-608.

87. Senders, J. T. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage after craniotomy for primary malignant brain tumors: a National Surgical Quality Improvement Program analysis / J. T. Senders, N. H. Goldhaber, D. J. Cote, I. S. Muskens, H. Y. Dawood, F. Y. F. L. De Vos, W. B. Gormley, T. R. Smith, M. L. D. Broekman // *J. Neurooncol. Springer US.* – 2018. – № 136 (1). – P. 135-145.

88. Sewell, J. A. Venous thromboembolism / J. A. Sewell, D. K. Payne // *Bone's Atlas of Pulmonary & Critical Care Medicine, 2nd edition.* – 2001. – P. 245-258.

89. Shiraev, T. P. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia / T. P. Shiraev, A. Omari, R. L. Rushworth // *Thromb. Res. Thromb Res.* – 2013. – № 132 (1). – P. 19-25.

90. Shuman, A. G. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology / A. G. Shuman, H. M. Hu, C. J. Pannucci, C. R. Jackson, C. R. Bradford, V. Bahl // *Otolaryngol. Head. Neck Surg. Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2012. – № 146 (5). – P. 719-724.

91. Smith, T. R. Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: Results from a single center over a 10 year period / T. R. Smith, A. D. Nanney 3<sup>rd</sup>, R. R. Lall, R. B. Graham, J. VcClendon Jr., R. R. Lall, J. G. Adel, A. Zakarija, D. J. Cote, J. P. Chandler // *J. Clin. Neurosci. Elsevier Ltd.* – 2015. – № 22 (3). – P. 519-525.

92. Smith, S. F. Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgical oncology: review of 2779 admissions over a 9-year period / S. F. Smith, J. M. Simpson, L. H. S. Sekhon // *Neurosurg. Focus.* – 2004. – № 17 (4). – P. E4.

93. Smith, T. R. Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10 year period / T. R. Smith, R. R. Lall, R. B. Graham, J. McClendon Jr, R. R. Lall, A. D. Nanney, J. G. Adel, A. Zakarija, J. P. Chandler // *J. Neurooncol.* – 2014. – № 120 (2). – P. 347-352.

94. Sørensen, H. T. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism / H. T. Sørensen, L. Mellekjær, J. H. Olsen, J. A. Baron // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 343 (25). – P. 1846-1850.

95. Spinazzi, E. F. Impact of venous thromboembolism during admission for meningioma surgery on hospital charges and postoperative complications / E. F. Spinazzi, D. Shastri, M. Raikundalia, N. A. Silva, J. A. Eloy, J. K. Liu // *J. Clin. Neurosci.* Elsevier Ltd. – 2019. – № 59. – P. 218-223.

96. Stein, P. D. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer / P. D. Stein, A. Beemath, F. A. Meyers, E. Skaf, J. Sanchez, R. E. Olson // *Am. J. Med.* – 2006. – № 119 (1). – P. 60-68.

97. Stuijver, D. J. F. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study / D. J. F. Stuijver, B. van Zaane, R. A. Feelders, J. Debeij, S. C. Cannegieter, A. R. Hermus, G. van den Berg, A. M. Pereira, W. W. de Herder, M. A. E. M. Wagenmakers, M. N. Kerstens, P. M. J. Zelissen, E. Fliers, N. Schaper, M. L. Drent, O. M. Dekkers, V. E. A. Gerdes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – № 96 (11). – P. 3525-3532.

98. Talec, P. Early ambulation and prevention of post-operative thromboembolic risk / P. Talec, S. Gaujoux, C. M. Samama // *Journal of Visceral Surgery.* Elsevier Masson SAS. – 2016. – № 153 (6). – P. S11-S14.

99. Taniguchi, S. Prevalence of venous thromboembolism in neurosurgical patients / S. Taniguchi, I. Fukuda, K. Daitoku, M. Minakawa, S. Odagiri, Y. Suzuki, K. Fukui, K. Asano, H. Ohkuma // *Heart Vessels.* – 2009. – № 24 (6). – P. 425-428.

100. Team, R. C. R: A language and environment for statistical computing / R. C. Team. – R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. – 2021.

101. Trementino, L. Coagulopathy in Cushing's syndrome / L. Trementino, G. Arnaldi, G. Appolloni, V. Daidone, C. Scaroni, A. Casonato, M. Boscaro //

Neuroendocrinology. – 2010. – № 92 (1). – P. 55-59.

102. Turpie, A. G. G. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control / A. G. G. Turpie, J. Hirsh, M. Gent, D. Julian, J. Johnson // Arch. Intern. Med. – 1989. – № 149 (3). – P. 679-681.

103. Wakefield, T. W. Mechanisms of venous thrombosis and resolution / T. W. Wakefield, D. D. Myers, P. K. Henke // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – № 28 (3). – P. 387-391.

104. Walsh, D. C. Thromboembolism in brain tumors / D. C. Walsh, A. K. Kakkar // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2001. – № 7 (5). – P. 326-331.

105. Wang, X. The risk of postoperative hemorrhage and efficacy of heparin for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adult patients undergoing neurosurgery: A systematic review and meta-analysis / X. Wang, Y. Zhou, W. Zhu, Y. Sun, P. Fu, D. Lei, H. Zhao // Journal of Investigative Medicine. BMJ Publishing Group. – 2017. – № 65 (8). – P. 1136-1146.

106. Watanabe, J. Podoplanin Expression and IDH-Wildtype Status Predict Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Gliomas in the Early Postoperative Period / J. Watanabe, M. Natsumeda, M. Okada, Y. Kanemaru, Y. Tsukamoto, M. Oishi, A. Kakita, Y. Fujii // World Neurosurg. Elsevier Inc. – 2019. – № 128. – P. e982-e988.

107. Wiener, R. S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis / R. S. Wiener, L. M. Schwartz, S. Woloshin // Arch. Intern. Med. Arch Intern Med. – 2011. – № 171 (9). – P. 831-836.

108. Yang, Y. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: A multicenter registration study / Y. Yang, L. Liang, Z. Zhai, H. He, W. Xie, X. Peng, C. Wang // PLoS ONE. PLoS One. – 2011. – № 6 (11). – P. e26861.

109. Yusuf, H. R. Venous thromboembolism in adult hospitalizations – United States, 2007-2009 / H. R. Yusuf // Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2012. – № 61 (22). –

P. 401-404.

110. Zareba, P. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery / P. Zareba, C. Wu, J. Agzarian, D. Rodriguez, C. Kearon // Br. J. Surg. – 2014. – № 101 (9). – P. 1053-1062.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

#### Шкала оценки риска ВТЭО Российских клинических рекомендациях по диагностике и профилактике ВТЭО

Фактор риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 сут и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протейна С или S, фактор V Лейдена, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция менее или равно 1 мес назад	2
Возраст 70 лет и более	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Рисунок А1 – Шкала оценки риска ВТЭО Российских клинических рекомендациях по диагностике и профилактике ВТЭО

Риск ВТЭО считается высоким при наборе 4 баллов и больше.

## Приложение Б

## Шкала оценки риска ВТЭО у хирургических пациентов Caprini

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Возраст 41-60 лет	Возраст 61-74 года	Возраст ≥75 лет	Инсульт < 1 мес назад
ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	Артроскопические вмешательства	Анамнез ВТЭО	Плановая пластика суставов
Малая хирургия	Большие открытые операции (>45 мин)	Семейный анамнез ВТЭО	Перелом костей таза, бедра, голени
Отек голеней	Лапароскопические операции > 45 мин	Полиморфизм гена фактора V Лейден	Острая травма спинного мозга (<1 мес назад)
ВБВНК	Онкологическое заболевание	Полиморфизм гена протромбина 20210А	
Беременность или послеродовой период	«Прикованность» к постели > 72 часов	Волчаночный антикоагулянт	
Анамнез спонтанного прерывания беременности	Иммобилизирующая гипсовая повязка	Антикардиолипиновые антитела	
Оральные контрацептивы или гормон-заместительная терапия	Центральный венозный катетер	Гипергомоцистеинемия	
Сепсис (< 1 мес)		Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	
Нарушенная функция легких		Иная врожденная или приобретенная тромбофилия	
Острый инфаркт миокарда			
Застойная сердечная недостаточность (< 1 мес)			
Анамнез воспалительных заболеваний толстой кишки			
Терапевтическая патология с постельным режимом			

Рисунок Б1 – Шкала оценки риска ВТЭО у хирургических пациентов Caprini

Риск считается высоким при наборе 5 баллов и больше.