

# Венозные тромбоземболические осложнения у больных с внутримозговыми кровоизлияниями и опухолями центральной нервной системы

Д.м.н., проф. А.И. ХРИПУН<sup>1</sup>, д.м.н., проф. А.Н. АЛИМОВ<sup>1</sup>, к.м.н. А.Д. ПРЯМИКОВ<sup>1, 2\*</sup>, к.м.н. А.Б. МИРОНКОВ<sup>1, 2</sup>, к.м.н. С.А. АСПАТЯН<sup>2</sup>, К.М. ГОРШКОВ<sup>2</sup>, к.м.н. В.В. ЛАТОНОВ<sup>2</sup>, М.В. АБАШИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хирургии и эндоскопии факультета усовершенствования врачей Российского национально-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; <sup>2</sup>городская клиническая больница №12, Москва

## Venous thromboembolic complications in patients with intracranial hemorrhage and tumors of the central nervous system

A.I. KHRIPUN, A.N. ALIMOV, A.D. PRYAMIKOV, A.B. MIRONKOV, S.A. ASRATYAN, K.M. GORSHKOV, V.V. LATONOV, M.V. ABASHIN

Department of Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Medical, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; City Clinical Hospital №12, Moscow

В работе проведен анализ результатов диагностики и профилактики венозных тромбоземболических осложнений у 248 больных с внутримозговыми кровоизлияниями различной этиологии (геморрагический инсульт, субарахноидальные кровоизлияния, черепно-мозговая травма, кровоизлияния в опухоли головного и спинного мозга). Общая частота венозных тромбозов в сосудах бассейна нижней полой вены составила 24,6% (возникли у 61 больного), у большинства из них тромбоз протекал асимптомно. Основной локализацией венозных тромбов и источником тромбоземболических осложнений (60,7%) явились суральные вены. Оперативное лечение в различном объеме по данным многофакторного дисперсионного анализа явилось независимым предиктором развития венозных тромбоземболических осложнений у нейрохирургических больных: частота тромбозов была достоверно выше в группе оперированных больных по сравнению с неоперированными — 37,1% против 17,6% ( $p=0,008$ ). Ранняя гепаринпрофилактика (назначение прямых антикоагулянтов на 2—4-е сутки от момента образования внутримозговой гематомы) не привела к снижению частоты венозных тромбозов у оперированных больных, однако достоверно снизила частоту фатальной тромбоэмболии легочной артерии: 0% против 9,1% ( $p=0,002$ ). Больные с внутримозговыми кровоизлияниями остаются одной из самых неблагоприятных групп в плане развития у них венозных тромбоземболических осложнений.

*Ключевые слова:* венозный тромбоз, внутримозговое кровоизлияние, опухоли ЦНС.

It was analyzed the results of diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications in 248 patients with intracranial hemorrhages of different etiology (hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, craniocerebral injury, hemorrhages in the tumors of brain and spinal cord). The overall frequency of venous thrombosis in the vessels of the inferior vena cava pool was 24.6% (in 61 patients), the majority of patients had the asymptomatic thrombosis. The crural veins were the main localization of venous thrombosis. Also it was the main origin of thromboembolic complications (60.7%). Surgical treatment in different amount was an independent predictor of venous thromboembolic complications in neurosurgical patients according to the multivariate variance analysis. The frequency of thrombosis was significantly higher in the group of operated patients in comparison with non-operated group (37.1 vs. 17.6% ( $p=0.008$ )). Early prevention by heparin (the use of direct anticoagulants for 2—4-th day of the founding of an intracranial hematoma) did not reduce the frequency of venous thrombosis in operated patients, but significantly reduced the frequency of fatal pulmonary embolism: 0 vs. 9.1% ( $p=0.002$ ). Patients with intracranial hemorrhage are the one of the most unfavorable groups in terms of their venous thromboembolic complications.

*Key words:* venous thrombosis, intracranial hemorrhage, central nervous system tumors.

## Введение

Больные с внутримозговыми кровоизлияниями (ВЧК) и опухолями центральной нервной системы (ЦНС) занимают одно из ведущих мест по частоте венозных тромбозов в сосудах бассейна нижней полой вены и тромбоземболических осложнений, разделяя лидерство лишь с больными после ортопеди-

ческих операций (протезирование коленного и тазобедренного суставов) и с переломами длинных трубчатых костей [3, 6, 9]. Частота венозных тромбозов у больных с внутримозговой гематомой, травмой и опухолями спинного/головного мозга может достигать 75%, при этом у 11—50% больных течение основного заболевания осложняется тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) [1, 4].

**Таблица 1. Оперативные вмешательства у больных с ВЧК (n=89)**

| Операция  | Число больных |      |
|---|---------------|------|
|   | абс.          | %    |
| Трепанация, удаление острой внутримозговой гематомы                               | 20            | 22,5 |
| Трепанация, клипирование артериальной аневризмы                                   | 18            | 20,2 |
| Трепанация, удаление острой посттравматической гематомы                           | 12            | 13,5 |
| Трепанация, удаление опухоли головного мозга                                      | 11            | 12,3 |
| Трепанация, иссечение артериовенозной мальформации                                | 1             | 1,1  |
| Наружное вентрикулярное дренирование  | 16            | 18   |
| Дренирование внутримозговой гематомы  | 4             | 4,5  |
| Установка датчика внутричерепного давления  | 4             | 4,5  |
| Установка датчика внутричерепного давления и наружное вентрикулярное дренирование | 3             | 3,4  |

Высокая частота венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных с ВЧК и опухолями ЦНС обусловлена наличием множества факторов риска развития данного осложнения, основными из которых являются парезы и пlegии конечностей, пол, пожилой и старческий возраст, длительный постельный режим, гормональная терапия, высокие показатели D-димеров, гиперкоагуляционное состояние и др. [4, 5, 8].

Помимо этого, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО от 2012 г., нейрохирургические вмешательства относятся к большим операциям и являются фактором риска развития венозных тромбозов и ТЭЛА. Больные с заболеваниями периферической и центральной нервной системы, сопровождающимися обездвиженностью или длительным постельным режимом, с тяжелой черепно-мозговой травмой и/или травмой спинного мозга, а также больные с острым нарушением мозгового кровообращения и глубоким парезом или пlegией относятся к группе с умеренным и высоким риском развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей, при этом риск возникновения ВТЭО может иметь место в 80% наблюдений [2].

Основная проблема в лечении и профилактике ВТЭО у нейрохирургических и неврологических больных заключается в том, что раннее применение гепаринопрофилактики связано с риском рецидива кровоизлияния в зоне первичной внутричерепной гематомы, тогда как позднее назначение прямых антикоагулянтов приводит к резкому повышению частоты венозных тромбозов и фатальной ТЭЛА [7].

В связи с изложенным основными целями данной работы явились определение частоты развития ВТЭО у оперированных и неоперированных нейрохирургических больных, а также сравнение безопасности и эффективности различных схем гепаринопрофилактики ВТЭО.

## Материал и методы

В работе проведен анализ результатов диагностики и лечения 248 больных с ВЧК различной

этиологии. Наиболее частой причиной ВЧК было острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу — у 140 (56,5%) больных, реже — нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние на фоне разрывов артериальных аневризм или без таковых — у 62 (25%), черепно-мозговая травма с формированием внутричерепных гематом различной локализации — у 29 (11,7%) и кровоизлияния в опухоли головного или спинного мозга — у 17 (6,8%) больных. Мужчин было 54%, женщин — 46%.

Все 248 больных с ВЧК были разделены на две группы, принципом деления явилось выполнение оперативного лечения (n=89) или отказ от него (n=159). Спектр хирургических вмешательств в группе больных, перенесших оперативное лечение, представлен в **табл. 1**.

Наиболее часто (у 62 из 89 больных) в группе оперированных выполняли хирургическое вмешательство большого объема в виде краниотомии с последующим удалением внутричерепных и внутримозговых гематом, клипированием артериальных аневризм, удалением опухолей и иссечением артериовенозной мальформации.

Обе группы (оперированные и неоперированные больные) по возрасту, полу, объему внутримозговой гематомы, исходному уровню сознания по шкале комы Глазго и соотношению назначенного нефракционированного и низкомолекулярного гепарина в качестве профилактики ВТЭО были сопоставимы.

Алгоритм диагностики венозных тромбозов в сосудах бассейна нижней полой вены был следующим: всем больным с ВЧК выполняли ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей в 1-е сутки с момента поступления, затем исследование повторяли каждые 7 дней. В случае оперативного лечения вены нижних конечностей исследовали в 1-е послеоперационные сутки, далее исследование также повторяли еженедельно. При клиническом подозрении на ТЭЛА осуществляли лабораторный скрининг (определяли показатели D-димеров), инструментальное обследование в объеме эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии легких.

**Таблица 2. Частота ВТЭО у оперированных и неоперированных больных**

| ВТЭО               | Оперированные больные (n=89) |      | Неоперированные больные (n=159) |      | p     |
|--------------------|------------------------------|------|---------------------------------|------|-------|
|                    | абс.                         | %    | абс.                            | %    |       |
| Венозный тромбоз   | 33                           | 37,1 | 28                              | 17,6 | 0,008 |
| ТЭЛА фатальная     | 4                            | 4,5  | 2                               | 1,3  | 0,18  |
| ТЭЛА нефатальная   | 0                            | 0    | 2                               | 1,3  | 0,27  |
| Общая частота ТЭЛА | 4                            | 4,5  | 4                               | 2,6  | 0,47  |

**Таблица 3. Эффективность различных режимов ГПФ**

| Осложнение       | Оперированные больные |                       |       | Неоперированные больные |                       |     |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-------|-------------------------|-----------------------|-----|
|                  | ранняя ГПФ, % (n=45)  | поздняя ГПФ, % (n=44) | p     | ранняя ГПФ, % (n=76)    | поздняя ГПФ, % (n=83) | p   |
| Венозный тромбоз | 42,2                  | 31,8                  | 0,2   | 13,1                    | 21,7                  | 0,1 |
| Фатальная ТЭЛА   | 0                     | 9,1                   | 0,002 | 1,3                     | 1,2                   | 0,9 |
| Нефатальная ТЭЛА | 0                     | 0                     | 1     | 0                       | 2,4                   | 0,1 |

## Результаты

Общая частота тромбозов в сосудах бассейна нижней полой вены составила 24,6% (возникли у 61 из 248 больных), наиболее часто (86,9%) тромб локализовался в глубоких венах голени, реже (13,1%) — в проксимальных сосудах. В большинстве наблюдений (87%) тромбоз был асимптомным и являлся находкой при первичном или этапном ультразвуковом исследовании. Основной локализацией тромбов явились суральные синусы голени (60,7%), менее часто — малоберцовые (9,8%) и большеберцовые (6,6%) вены.

Сравнительные данные о частоте ВТЭО у оперированных и неоперированных больных представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, ни по частоте фатальной и нефатальной ТЭЛА, ни по общей частоте тромбоэмболических осложнений достоверной разницы отмечено не было, однако при сравнительном анализе частоты тромбозов в сосудах бассейна нижней полой вены их регистрировалось достоверно больше у оперированных больных — 37,1% против 17,6% у неоперированных ( $p=0,008$ ), что позволяет считать оперативное лечение важным фактором риска, приводящим к развитию венозных тромбозов.

Данный факт был подтвержден статистически: с помощью программы IBM SPSS 18 for Windows (SPSS Inc., USA) более 30 клинико-лабораторных параметров 248 больных с ВЧК были включены в однофакторный дисперсионный анализ, при этом среди множества факторов именно оперативное лечение ( $p=0,0001$ ) показало достоверную значимость. В дальнейшем многофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал, что нейрохирургическое вмешательство является независимым предиктором развития венозных тромбозов у больных с внутричерепными гематомами ( $p=0,0001$ ).

Были проанализированы эффективность и безопасность различных режимов гепаринопрофилактики (ГПФ) у больных с ВЧК: ранней (начало на 2—4-е сутки от момента кровоизлияния) и поздней (начало на 5-е сутки развития внутричерепной гематомы и позднее).

Результаты использования различных режимов ГПФ представлены в табл. 3.

В группе оперированных больных ранняя ГПФ не привела к снижению частоты венозных тромбозов, в то время как в группе без оперативного вмешательства ранняя ГПФ продемонстрировала большее, хотя и недостоверное, преимущество перед поздним назначением прямых антикоагулянтов: 13,1% против 21,7% ( $p=0,1$ ). Основным результатом раннего введения профилактических доз гепарина в группе оперированных больных явилось отсутствие фатальной ТЭЛА: 0 против 9,1% ( $p=0,002$ ).

Таким образом, общая частота венозных тромбозов у больных с внутричерепными кровоизлияниями и опухолями ЦНС составляет 24,6%.

Оперативное лечение нейрохирургических больных — независимый предиктор возникновения тромбозов в сосудах бассейна нижней полой вены.

Суральные вены являются основной локализацией венозных тромбов и источником ТЭЛА.

Частота венозных тромбоэмболических осложнений у оперированных больных достоверно выше, чем у больных без операций, — 37,1% против 17,6% ( $p=0,008$ ), при этом ТЭЛА явилась причиной смерти 4,5% оперированных.

Раннее введение гепарина (2—4-е сутки с момента возникновения внутричерепного кровоизлияния) — эффективно и безопасно для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Попова Л.А. и др.* Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения. *Ангиол и сосуд хир* 2012; 18: 2: 77—81.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. М: Планида 2012; 64.
3. *Barrellier M.T., Samama C.M.* Benefit/risk ratio analysis from a possible anticoagulation of asymptomatic deep venous thrombosis in major orthopedic surgery. *J Mal Vasc* 2013; 38: 3: 178—184.
4. *Chaichana K.L., Pendleton C., Jackson C. et al.* Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neurol Res* 2013; 35: 2: 206—211.
5. *Kawase K., Okazaki S., Toyoda K. et al.* Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 4: 313—319.
6. *Lapidus L.J., Ponzer S., Pettersson H. et al.* Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery — an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 1: 177.
7. *Niemi T., Silvasti-Lundell M., Armstrong E. et al.* Janus face of thromboprophylaxis in patients with high risk for both thrombosis and bleeding during intracranial surgery: report of five exemplary cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 10: 1289—1294.
8. *Ogata T., Yasaka M., Wakugawa Y. et al.* Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2008; 272: 1—2: 83—86.
9. *Rutherford R.B.* *Vascular surgery.* Elsevier Saunders 2005.

Поступила 25.08.13