

Венозные тромбозэмболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом

© А.И. ХРИПУН¹, А.Д. ПРЯМИКОВ^{1,2}, А.Б. МИРОНКОВ^{1,2}, С.А. АСРАТЯН², В.С. СУРЯХИН², Н.В. ПЕТРЕНКО², Е.А. ЛУКЬЯНОВА¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗМ, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность различных режимов гепаринопрофилактики венозных тромбозэмболических осложнений у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

Материал и методы. В проспективной одноцентровой работе анализировались результаты лечения 62 пациентов с гипертензивной гематомой головного мозга. Все больные были разделены на две сопоставимые группы: группа «очень ранней» гепаринопрофилактики, в первые 48 ч от момента заболевания ($n=35$) и группа «ранней» гепаринопрофилактики, т.е. позже 48 ч от момента развития внутримозговой гематомы ($n=27$). Конечными точками являлись: венозный тромбоз (ВТ), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА): фатальная и нефатальная, рецидив внутримозгового кровоизлияния, другие клинически значимые геморрагические осложнения и внутригоспитальная летальность.

Результаты. В группах «очень ранней» и «ранней» гепаринопрофилактики результаты были следующими: ВТ 22,9 против 29,6% ($p=0,36$), общая частота ТЭЛА 2,9 против 11,1% ($p=0,03$), нефатальная ТЭЛА 0 против 7,4% ($p=0,007$), фатальная ТЭЛА 2,9 против 3,7% ($p=0,76$), рецидивов внутримозгового кровоизлияния и других геморрагических осложнений в обеих группах выявлено не было, внутригоспитальная летальность составила 54,3 против 48,1% ($p=0,54$).

Заключение. Максимально раннее назначение профилактических доз прямых антикоагулянтов у пациентов с геморрагическим инсультом приводит к снижению частоты ВТ и тромбозэмболических осложнений, не сопровождаясь при этом развитием повторных внутричерепных и других геморрагических событий.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбозэмболические осложнения, геморрагический инсульт, антикоагулянтная профилактика.

Информация об авторах:

Хрипун А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7669-0835>

Прямыков А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4202-7549>

Миронков А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-0951-908X>

Асратян С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

Суряхин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>

Петренко Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>

Лукьянова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3090-1953>

Автор, ответственный за переписку: Прямыков А.Д. — e-mail: pryamikov80@rambler.ru

Как цитировать:

Хрипун А.И., Прямыков А.Д., Миронков А.Б., Асратян С.А., Суряхин В.С., Петренко Н.В., Лукьянова Е.А. Венозные тромбозэмболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):41-46. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108241>

Venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage

© А.И. ХРИПУН¹, А.Д. ПРЯМИКОВ^{1,2}, А.Б. МИРОНКОВ^{1,2}, С.А. АСРАТЯН², В.С. СУРЯХИН², Н.В. ПЕТРЕНКО², Е.А. ЛУКЬЯНОВА¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of various heparin therapy regimens for venous thromboembolic complications in patients with acute cerebral circulatory disorders of the hemorrhagic type.

Material and methods. In a prospective single-center study, treatment results of 62 patients with hypertensive brain hematoma were analyzed. All patients were divided into two comparable groups: the group of «very early» prophylactic heparin therapy or the first 48 hours from the moment of the disease ($n=35$) and the group of «early» prophylactic heparin therapy, or later than 48 hours from the moment of the intracerebral hematoma development ($n=27$). The end points of the study were: venous throm-

bosis, pulmonary embolism (fatal and non-fatal), recurrent intracerebral hemorrhage, other clinically significant hemorrhagic complications, and intrahospital mortality.

Results. In the group of «very early» and «early» prophylactic heparin therapy, the results were as follows: venous thrombosis 22.9% vs. 29.6% ($p=0.36$), total rate of PE 2.9% vs. 11.1% ($p=0.03$), nonfatal PE 0% vs. 7.4% ($p=0.007$), fatal PE 2.9% vs. 3.7% ($p=0.76$), recurrent intracerebral hemorrhage and other hemorrhagic complications 0% in both groups, intrahospital mortality was 54.3% versus 48.1% ($p=0.54$).

Conclusion. The earliest administration of direct anticoagulants in prophylactic doses in patients with hemorrhagic stroke leads to the decrease in the frequency of venous thrombosis and thromboembolic complications, without being accompanied by the development of repeated intracranial and other hemorrhagic events.

Keywords: vein thrombosis, venous thromboembolism, intracerebral hemorrhagic stroke, anticoagulant prophylaxis.

Information about the authors:

Khripun A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7669-0835>

Pryamikov A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-4202-7549>

Mironkov A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-0951-908X>

Asratyan S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

Suryakhin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>

Petrenko N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>

Luk'yanova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3090-1953>

Corresponding author: Pryamikov A.D. — e-mail: pryamikov80@rambler.ru

To cite this article:

Khripun AI, Pryamikov AD, Mironkov AB, Asratyan SA, Suryakhin VS, Petrenko NV, Luk'yanova EA. Venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):41-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108241>

Геморрагический инсульт (ГИ) в настоящее время остается заболеванием, сопровождающимся очень высокими цифрами инвалидизации пациентов и внутригоспитальной летальности [1, 2]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие венозный тромбоз (ВТ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), выявляются часто и являются одними из основных фатальных осложнений при развитии внутримозговой гематомы [3–5].

Сочетание спонтанного внутримозгового кровоизлияния (ВМК) и ВТ является проблемой, при которой диагностические подходы, методы профилактики и лечебная тактика в настоящий момент далеки от решения. С одной стороны, задержка или отказ от назначения антикоагулянтов повышает риски развития ВТ и ТЭЛА, с другой стороны, антикоагулянтная терапия может сопровождаться более высоким риском увеличения объема исходного кровоизлияния в головном мозге. В связи с этим оптимальная схема профилактики, тактика лечения ВТ и тромбоэмболических осложнений должна балансировать между безопасностью назначения антикоагулянтов и риском повторных внутримозговых или других геморрагических осложнений [6, 7].

Рекомендуемые сроки назначения антикоагулянтной профилактики ВТЭО при ГИ сильно разнятся и колеблются от 24 ч до 4 суток [2, 8, 9], поэтому своевременная диагностика ВТ остается важной задачей в лечении пациентов с ГИ, основной целью которой является предотвращение ТЭЛА [10, 11].

В нашей работе отражены данные клинического опыта в диагностике, профилактике и лечении ВТЭО у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности различных режимов гепаринопрофилактики ВТЭО у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу.

Материал и методы

Всего в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» за период с января по декабрь 2020 г. поступили 96 больных с диагнозом ОНМК по геморрагическому типу. После оценки соответствия больных критериям включения/невключения в одноцентровое проспективное исследование было включено 62 пациента с ВМК. Средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 12,9$ года. Пациентов мужчин было 34 (55%), женщин — 28 (45%).

Критерий включения: больной с гипертензивной гематомой головного мозга различной локализации. **Критерии неключения:** сосудистая мальформация головного мозга (артериальная аневризма, артериовенозная мальформация и другие), разрыв которой явился причиной ВМК; любое оперативное вмешательство на головном мозге по поводу внутримозговой гематомы; пациенты, умершие в течение первых двух суток от момента развития ГИ; прием пациентами антикоагулянтов до развития ВМК; выявление ВТ в системе нижней полой вены до начала проведения антикоагулянтной профилактики (эта группа больных будет обсуждена отдельно).

Среди сопутствующих заболеваний у всех больных имелась гипертоническая болезнь (100%), реже — сахарный диабет (27%), хронические болезни почек (32%) и хронические легочные заболевания (10%). Ишемическая болезнь сердца встречалась в 19% случаев, а перенесенный инфаркт миокарда имелся у 9,6% пациентов.

Неврологический дефицит по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) при поступлении колебался от 2 до 30 баллов (средний балл $15,1 \pm 7,5$), от 3 до 5 баллов (средний балл $4,5 \pm 0,6$) по модифицированной шкале Рэнкин (mRs) и от 6 до 15 (средний балл $13,4 \pm 2,4$) по шкале комы Глазго (GCS). Индекс мобильности Ривермид (RMI) ни у одного пациента не превышал 2 баллов.

Таблица 1. Клинические характеристики двух групп пациентов с различными режимами антикоагулянтной профилактики
Table 1. Clinical characteristics of two groups of patients with different anticoagulant prophylaxis regimens

Показатель	«Очень ранняя» гепаринопрофилактика, n=35	«Ранняя» гепаринопрофилактика, n=27	p
Пол, n (%):			
мужчины	20 (57,1)	14 (51,9)	0,69
женщины	15 (42,9)	13 (48,1)	0,59
Возраст, годы	67,2±13,7	64,1±11,7	0,79
Супратенториальная гематома, n (%)	31 (88,6)	25 (92,6)	0,77
Субтенториальная гематома, n (%)	4 (11,4)	2 (7,4)	0,34
Средний объем внутримозговой гематомы, мл	19,5	14,3	0,37
Внутрижелудочковое кровоизлияние, n (%)	12 (34,3)	10 (37)	0,69
NIHSS, баллы	16,2±7,9	13,7±6,8	0,65
mRS, баллы	4,6±0,5	4,3±0,7	0,92
GCS, баллы	13,1±2,6	13,8±2	0,89

Локализация внутримозговых гематом была различна. Среди них встречались супратенториальные: путаменальная 24 (38,7%), таламическая — 19 (30,6%), лобарная — 9 (14,6%), субкортикальная — 4 (6,5%) и субтенториальные: мозжечок — 3 (4,8%), ствол — 3 (4,8%). Объем внутримозговой гематомы колебался от 1 до 90 мл (в среднем 17,3 мл).

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполняли на 1-е сутки от момента поступления, затем его повторяли каждые 7 дней. В случае клинической необходимости (появление отека или изменение цвета кожных покровов нижней конечности, одышка, инструментальные признаки легочной гипертензии) исследование выполняли раньше указанного срока.

КТ головного мозга выполнялась при поступлении, на 2-е и 5-е сутки от момента поступления; далее — на основании клинической необходимости, т.е. при ухудшении неврологического статуса.

В зависимости от неврологического статуса, показателей гемодинамики, данных КТ головного мозга, показателей коагулограммы и клинического анализа крови пациентам назначался нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в рекомендуемых профилактических дозах и в различные сроки от момента развития ВМК. До введения антикоагулянтов явлений гипокоагуляции не было диагностировано ни в одном случае.

Эластическая компрессия нижних конечностей применялась у всех пациентов.

Сроки назначения профилактических доз прямых антикоагулянтов были различными: 1-е сутки — 5 (8%) пациентам, 2-е сутки — 30 (48,4%), 3-и сутки — 15 (24,2%), 4-е сутки — 8 (12,9%), 5-е сутки — 4 (6,5%).

Сроки назначения профилактических доз прямых антикоагулянтов определялись индивидуальными особенностями течения острейшей стадии ВМК. В связи с этим антикоагулянты наиболее рано назначались с конца первых суток, а наиболее поздно — на 5-й день от момента заболевания, что также было обусловлено индивидуальными рисками рецидива ВМК.

Все 62 пациента были разделены на две сопоставимые группы в зависимости от сроков назначения гепаринопрофилактики: группа «очень ранней» профилактики (первые 48 ч от момента кровоизлияния) и группа «ранней» профилактики (более 48 ч от момента кровоизлияния). Группы состояли из 35 и 27 пациентов соответственно (табл. 1).

Основными конечными точками исследования явились: ВТ, фатальная и нефатальная ТЭЛА, рецидив ВМК, другие клинически значимые геморрагические осложнения и внутригоспитальная летальность.

Статистический анализ проведен при помощи пакета программ Microsoft Office Excel с выявлением достоверности различий при помощи критерия Стьюдента или критерия согласия χ^2 . Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Данные представлялись в виде абсолютных значений и процентов.

Результаты

В общей группе у 20 (32,3%) пациентов регистрировались ВТЭО: ВТ развились у 16 (25,8%) пациентов, а ТЭЛА у 4 (6,5%). Причиной смерти ТЭЛА была у 2 (3,2%) больных, в остальных 2 (3,2%) случаях она была нефатальной, имела не массивный характер и была выявлена на секции у обоих пациентов. Общая летальность — 32 (51,6%) из 62 пациентов с ГИ.

Наиболее часто ВТ развивался в глубоких венах голени (чаще суральные синусы мышц голени): 14 (22,6%) пациентов. Реже тромбоз имел проксимальный характер (подколенная и общая бедренная вены): 2 (3,2%) пациента.

У всех пациентов тромбоз имел окклюзивный или неокклюзивный характер (флотирующих тромбозов не выявлено) и чаще локализовался на одной конечности, при этом данная конечность в более чем половине случаев у 9 (56%) пациентов была контрлатеральной по отношению к локализации внутримозговой гематомы, т.е. с наличием двигательных и чувствительных нарушений.

Отдельно были проанализированы результаты антикоагулянтной профилактики в зависимости от сроков ее назначения: нами были выделены две группы гепаринопрофилактики (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в группе «очень ранней» гепаринопрофилактики частота ВТ и тромбоземболических осложнений были ниже, чем в группе более позднего назначения прямых антикоагулянтов. Однако достоверная разница была достигнута лишь для частоты нефатальной ТЭЛА и общего числа тромбоземболических осложнений. Внутригоспитальная летальность была примерно одинакова в обеих группах и в большинстве случаев была обусловлена прогрессированием внутри- и внечерепных осложнений (нараста-

Таблица 2. Результаты применения различных схем гепаринопрофилактики у пациентов с ГИ
Table 2. Results of using various heparin prophylaxis regimens in patients with hemorrhagic stroke

Показатель, n (%)	«Очень ранняя» гепаринопрофилактика, n=35	«Ранняя» гепаринопрофилактика, n=27	p
ВТ	8 (22,9)	8 (29,6)	0,36
Нефатальная ТЭЛА	0 (0)	2 (7,4)	0,007
Фатальная ТЭЛА	1 (2,9)	1 (3,7)	0,76
Общая частота ТЭЛА	1 (2,9)	3 (11,1)	0,03
Рецидив ВМК	0 (0)	0 (0)	1
Другие клинически значимые геморрагические осложнения	0 (0)	0 (0)	1
Внутригоспитальная летальность	19 (54,3)	13 (48,1)	0,54

ние отека и дислокации головного мозга, системные инфекционные осложнения, полиорганная недостаточность).

Наиболее часто ВТ развивался на 2-й неделе госпитализации (13 из 16 пациентов), реже на 3-й (n=2) и 4-й неделях (n=1).

Как было указано выше, тромбозы глубоких вен нижних конечностей развились у 16 пациентов. Лечебную дозу антикоагулянтов в связи с его развитием назначили всем 16 больным. Средние сроки назначения лечебной дозы прямых антикоагулянтов составили $14,5 \pm 9$ дней (от 7 до 24 суток) от момента кровоизлияния, при этом ни в одном случае ухудшения в неврологическом статусе не наступило. Несмотря на достижение адекватной гипокоагуляции у 4 пациентов из этой группы развилась ТЭЛА: 2 фатальные и 2 нефатальные ТЭЛА.

Обсуждение

В мировой литературе продолжает активно обсуждаться тема профилактики и лечения ВТЭО у пациентов с ВМК. Это больные с ГИ, нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, пациенты с внутримозговыми гематомами при черепно-мозговых травмах и больные с кровоизлияниями в опухоли центральной нервной системы [5, 12–14].

Основной причиной интереса к данной проблеме является то, что ВТЭО у этих больных остаются одними из основных в структуре внутригоспитальных осложнений и причин смертности в стационаре [3, 15, 16]. Несмотря на то что однозначных сроков назначения антикоагулянтной профилактики ВТЭО у этой группы пациентов в настоящее время нет, большинство мнений и рекомендаций склоняются к более «раннему» их назначению. Например, рекомендации Американской ассоциации инсульта (ASA) от 2015 г. указывают на сроки 1–4 суток как рекомендованные у пациентов с ГИ и подтвержденной остановкой внутримозгового кровотечения [2]. По данным The Neurocritical Care Society (2016), начинать профилактику ВТЭО целесообразно в течение первых 48 ч от момента поступления [9]. В рекомендациях Европейской организации по борьбе с инсультом (ESO) от 2014 г. указано, что на сегодняшний день нет однозначных данных и рекомендаций, кому и как назначать антикоагулянтную профилактику ВТЭО [17]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО от 2015 г. говорится, что при ГИ решение о начале медикаментозной профилактики должно приниматься после прекращения внутримозгового кровотечения и начинаться со 2-х суток [8].

Частота ВТ у пациентов с ГИ колеблется в широких пределах — от 3 до 74%, и во многом зависит от методики и режима их диагностики. ТЭЛА может выявляться в 22% случаев и приводить к летальному исходу у 7,4% пациентов [1, 5, 18, 19].

В нашей работе частота выявления ВТ составила 25,8%, при этом наиболее часто тромбоз выявлялся на 2 нед от момента госпитализации. Хотя, по данным ряда авторов, первая неделя от момента заболевания является периодом, когда наиболее часто выявляется ВТ и в большинстве случаев он диагностируется на стороне двигательных и чувствительных нарушений [1]. В наших случаях наиболее часто ВТ локализовался в глубоких венах голени (суральные вены) и на стороне, противоположной внутримозговой гематоме. В большинстве случаев тромбоз был асимптомный, т.е. не сопровождался жалобами, отеком, изменением цвета кожных покровов конечности и был лишь находкой при ультразвуковом исследовании.

Разнятся схемы и режимы выполнения ультразвуковых исследований вен нижних конечностей у пациентов с ГИ [19, 20].

D. Ding и соавт. [20], проанализировавшие результаты профилактики и лечения ВТЭО пациентов с ГИ ряда клинических центров, показали, что одни из них выполняли ультразвуковую скрининг-диагностику этих осложнений рутинно, в других учреждениях только при развитии отека конечности и наличия лихорадки. Наконец, в третьих, диагностика осуществлялась только у пациентов с клинико-инструментальной картиной гипоксии и тахикардии [20].

Ряд авторов не выполняют ультразвуковое исследование вен нижних конечностей у пациентов с ГИ при поступлении, а ориентируются на показатели D-димера и клинические данные состояния нижней конечности [3, 19, 20].

В нашей работе ультразвуковое исследование вен проводили на 1-е сутки от момента поступления и повторяли его каждые 7 дней. При подозрении на развитие тромбэмболического осложнения — ультразвуковое исследование и ряд других манипуляций (эхокардиография, КТ-ангиопульмонография) выполняли в этот же день.

Y. Kato и соавт. [10] продемонстрировали опыт лечения 250 пациентов с ГИ. Авторы еженедельно оценивали уровень D-димера; при его повышении или достижении уровня 10 мкг/мл выполнялось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. ВТ был диагностирован у 35 (14%) пациентов; из них антикоагулянтная терапия была назначена 29 (11,6%) больным. Авторы начинали назначать антикоагулянты при стабилизации систолического артериального давления (АД) на уровне не более 140 мм рт.ст. Геморрагическое осложнение (желудочно-кишечное кровотечение)

и ТЭЛА, развившаяся до назначения антикоагулянтов, произошли в 1 случае. Повторного ВМК или увеличения исходного объема гематомы выявлено не было. По мнению авторов, при строгом контроле АД, назначение антикоагулянтной терапии является безопасным у такой группы больных [10].

По результатам работы S. Yamada и соавт. [19], которые изучали у пациентов с ВМК содержание в крови D-димера на 1-е и 7-е сутки, а также данные ультразвукового исследования на 7-й день от момента поступления, было показано, что частота ВТ у этой когорты больных составила 66,7%.

X. Cheng и соавт. [3] выполняли в еще более поздние сроки (на 15-е сутки от момента поступления) ультразвуковое исследование или же ориентировались на клинические данные. По данным авторов, уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с внутримозговой гематомой и ВТ, а этот маркер оказался независимым предиктором развития тромботических осложнений [3].

Два режима — ранний (в течение 48 ч) и поздний (более 48 ч) — назначения эноксипарина натрия у пациентов с ВМК сравнили B. Ianosi и соавт. [21]. По данным авторов, антикоагулянтная профилактика в течение первых 48 ч не ухудшала прогноз и может быть безопасной у тщательно отобранных пациентов с ВМК. Авторы указывают, что назначают антикоагулянты в профилактической дозе настолько рано, насколько позволяют клинические критерии у пациентов с кровоизлиянием: стабилизация неврологического статуса, отсутствие значимого прогрессирования внутримозговой гематомы, отсутствие по данным нейровизуализации возможного источника кровотечения из сосуда, отсутствие необходимости в нейрохирургическом вмешательстве, отсутствие коагулопатии, а также основные противопоказания к назначению гепарина [21].

N. Shah и соавт. [5] выявили ВТ у 11,8% пациентов с изолированными внутрижелудочковым кровоизлиянием. По мнению авторов, задержка с назначением антикоагулянтной профилактики и инфекционные осложнения играют значительную роль в развитии ВТЭО [5].

В ряде работ указываются независимые предикторы риска развития ВТЭО у пациентов с ГИ: женский пол, длительная иммобилизация, объем внутримозговой гематомы более 30 мл, неврологический дефицит 5 баллов по mRS или более 12 баллов по шкале NIHSS, инфекционные осложнения, повышение уровня D-димера, ВТЭО в анамнезе, оперативное пособие, интубация пациента и внутрижелудочковое кровоизлияние [1, 5, 10, 19, 20, 22].

В нашей работе внутрижелудочковое кровоизлияние также оказывало негативное влияние на результаты лечения. Это осложнение ГИ развилось у 22 (35,5%) пациентов, в оставшихся 40 случаях его не было. Сравнивая частоту венозного тромбоза, ТЭЛА и летальности мы получили следующие данные: ВТ — 31,8% в группе с кровоизлиянием против 22,5% у пациентов без него ($p=0,2$); ТЭЛА 13,6 против 2,5% ($p=0,006$); внутригоспитальная летальность составила 72,7 против 40% ($p=0,002$). Обе фатальные ТЭЛА осложнили течение заболевания в группе пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием.

В заключении нам хотелось бы обратить внимание на отдельную группу пациентов с ГИ: это больные с вну-

тримозговой гематомой, у которых тромбоз глубоких вен нижних конечностей диагностирован при поступлении, т.е. до начала антикоагулянтной профилактики. Таких пациентов было 12 из 96, и они были исключены из основной группы исследования. Остается открытым вопрос о том, какая лечебная тактика наиболее эффективна и в первую очередь безопасна в данной конкретной клинической ситуации. Возможно ли назначение лечебных доз антикоагулянтов или же этих пациентов необходимо рассматривать как кандидатов на хирургическую профилактику ТЭЛА? В рекомендациях не указаны сроки возможного безопасного назначения лечебных доз антикоагулянтов у пациентов с ВМК и сопутствующим ВТ.

С одной стороны, назначение адекватной лечебной дозы прямых антикоагулянтов на ранних сроках развития кровоизлияния может быть небезопасно. С другой стороны, согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ТЭЛА, имплантация кава-фильтра показана только пациентам с ТЭЛА и абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии [23].

В 12 из вышеуказанных нами случаев кава-фильтр был установлен у 1 больного (пациент с тромбозом суральных вен и желудочно-кишечным кровотечением из множественных язв желудка на фоне лечебных доз прямых антикоагулянтов).

Лечебные дозы прямых антикоагулянтов были назначены в сроки от 2 до 8 суток (средние сроки $4\pm 1,9$ дня) от момента ВМК. Нефатальная ТЭЛА выявлена на секции у 1 (8,3%) больного. Общая внутригоспитальная летальность в этой группе составила 83,3% (10 пациентов), основная причина смерти — прогрессирование внутречерепных осложнений. Ухудшение неврологического статуса у 2 выживших пациентов после назначения лечебных доз антикоагулянтов не отмечено, прогрессирование тромбоза диагностировано у 1 из этих 2 больных.

Заключение

Частота ВТ и ТЭЛА у пациентов с ГИ составила 25,8 и 6,5% соответственно. Причиной летального исхода ТЭЛА послужила в 3,2% случаев.

В отличие от гепаринопрофилактики, назначенной после 48 ч, максимально раннее (первые 48 ч от момента кровоизлияния) проведение антикоагулянтной профилактики у пациентов с ГИ приводит к снижению частоты ВТ (22,9 против 29,6%, $p=0,36$) и тромбоэмболических осложнений (2,9 против 11,1%, $p=0,03$), не сопровождаясь увеличением объема внутримозговой гематомы и развитием других геморагических осложнений.

Необходим дальнейший набор и анализ клинического материала относительно пациентов с развившимся ВТ до начала гепаринопрофилактики. На наш взгляд, необходимо для определения оптимальных и безопасных сроков назначения лечебных доз антикоагулянтов, а также для разработки лечебной тактики при ВТЭО у пациентов с ГИ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Попова Л.А., Рябинкина Ю.В. и др. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(2):77-81. (In Russ.).
Kuncevich GI, Maksimova MJu, Popova LA, Rjabinkina JuV i dr. Deep vein thrombosis in the dynamics of strokes. *Angiologija i Sosudistaja Hirurgija*. 2012;18(2):77-81. (In Russ.).
2. Hemphil JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guidelines for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-2060.
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>
3. Cheng X, Zhang L, Xie NC, Ma YQ, et al. High plasma levels of D-dimer are independently associated with a heightened risk of deep vein thrombosis in patients with intracerebral hemorrhage. *Mol Neurobiol*. 2016;53(8):5671-5678.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9487-5>
4. Cherian LG, Smith EE, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Current practice trends for use of early venous thromboembolism prophylaxis after intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2018;82(1):85-92.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyx146>
5. Shah JN, Murthy SB, Dlugash R, McBee N, et al. Venous thromboembolism after intraventricular hemorrhage: result from the CLEAR III Trial. *Neurosurgery*. 2019;84(3):709-716.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy189>
6. Khan MT, Ikram A, Saeed O, Afridi T, et al. Deep vein thrombosis in acute stroke — a systemic review of the literature. *Cureus*. 2017;9(12):e1982.
<https://doi.org/10.7759/cureus.1982>
7. Perry LA, Berge E, Bowditch J, Fortang E, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD012144. CD012144.pub2
<https://doi.org/10.1002/14651858>
8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;2(4):1-52.
Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologija*. 2015;2(4):1-52. (In Russ.).
9. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):47-60.
<https://doi.org/10.1007/s12028-015-0221-y>
10. Kato Y, Tashiro R, Yoshida M, Tominaga T. Anticoagulation therapy for prevention of acute pulmonary thromboembolism in patients with intracerebral hemorrhage in acute phase. *No Shinkei Geka*. 2019;2:199-204.
<https://doi.org/10.11477/mf.1436203917>
11. Yogendrakumar V, Lun R, Hutton B, Fergusson DA, Dowlatshahi D. Comparing pharmacological venous thromboembolism prophylaxis to intermittent pneumatic compression in acute intracerebral haemorrhage: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(11):e024405.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024405>
12. Liang CW, Su K, Liu JJ, Dogan A, et al. Timing of deep vein thrombosis formation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015;123(4):891-896.
<https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141288>
13. Rethinasamy R, Alias A, Kandasamy R, Raffiq A, et al. Deep vein thrombosis and the neurosurgical patient. *Malays J Med Sci*. 2019;26(5):139-147.
<https://doi.org/10.21315/mjms2019.26.5.13>
14. Senders JT, Goldhaber NH, Cote DJ, Muskens IS, et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage after craniotomy for primary malignant brain tumors: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Neurooncol*. 2018;136(1):135-145.
<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2631-5>
15. Хоменко А.М., Кузьменко Е.А., Пичугин В.В., Медведев А.П. Эндоскулярная механическая фрагментация тромбозов при лечении критической тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(1):72-78.
Homenko AM, Kuz'menko EA, Pichugin VV, Medvedev AP. Endovascular mechanical fragmentation of thromboemboli in the treatment of massive pulmonary embolism in patients with hemorrhagic stroke. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2020;12(1):72-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.09>
16. Хрипун А.И., Алимов А.Н., Прямыков А.Д., Миронков А.Б. и др. Венозные тромбозы и осложнения у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями и опухолями центральной нервной системы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;3:49-52.
Hripun AI, Alimov AN, Pryanikov AD, Mironkov AB i dr. Venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhage and tumors of the central nervous system. *Hirurgija Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;3:49-52. (In Russ.).
17. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7):840-855.
<https://doi.org/10.1111/ijs.12309>
18. Абусуев А.А., Зейналова Д.А., Мустафаева М.Н., Асельдерова А.Ш. Венозные тромбозы и осложнения у больных инсультом: проблемы профилактики. *Экологическая медицина*. 2018;1(1):33-39.
Abusuev AA, Zejnalova DA, Mustafayeva MN, Asel'derova ASh. Venous thromboembolism in patients with stroke: prevention problems. *Jekologicheskaja Medicina*. 2018;1(1):33-39. (In Russ.).
19. Yamada SM, Tomita Y, Murakami H, Nakane M. Deep vein thrombosis in the lower extremities in comatose elderly patients with acute neurological diseases. *Yonsei Med J*. 2016;57(2):388-392.
<https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.388>
20. Ding D, Sekar P, Moomaw CJ, James ML, et al. Venous thromboembolism in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2018;84(6):304-310.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy333>
21. Ianosi B, Gaasch M, Rass V, Huber L, et al. Early thrombosis prophylaxis with enoxaparin is not associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2019;26(2):333-341.
<https://doi.org/10.1111/ene.13830>
22. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):28-33.
<https://doi.org/10.1007/s12028-009-9201-4>
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Поступила 14.04.2021

Received 14.04.2021

Принята к печати 16.06.2021

Accepted 16.06.2021