

К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*Нечаева А.Ф., Гуляев Д.А., Красношлык П.В., Саввина И.А., Белов И.Ю., Примак Н.А.,
Лахина Ю.С., Каурова Т.А., Наумов М.А.*

ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, 197341

e-mail: annetnechaeva@mail.ru , +79818011686 (Нечаева Анна Фёдоровна)

Резюме Нейрохирургические больные являются отдельной специфичной группой пациентов, к которым нельзя применить общие рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений. С одной стороны они имеют повышенный риск тромбообразования, с другой стороны высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде. Мы разделили всех нейрохирургических пациентов на две группы: средний риск геморрагических осложнений – при необходимости и состоявшемся гемостазе возможно назначение НМГ через 48-72 часа и группу высокого риска, где решение о проведении медикаментозной профилактике венозной тромбоэмболии носит персонифицированный подход.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, опухоли головного мозга, больные нейрохирургического профиля

ABOUT THE PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN NEUROSURGICAL PATIENTS

*Nechaeva A.F., Guljaev D.A., Krasnoshlyk P.V., Savvina I.A., Belov I.Ju., Primak N.A.,
Lahina Ju.S., Kaurova T.A., Naumov M.A.*

*Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., 197341, St. Petersburg,
Russian Federation*

e-mail: annetnechaeva@mail.ru , +79818011686 (Nechaeva Anna Fjodorovna)

Resume Neurosurgical patients are a separate specific group of patients to whom general recommendations for the prevention of thromboembolic complications cannot be applied. On the one hand, they have an increased risk of thrombus formation, on the other hand, a high risk of bleeding in the postoperative period. We divided all neurosurgical patients into two groups: the average risk of hemorrhagic complications - if necessary, and if hemostasis has taken place, it is possible to prescribe LMWH after 48-72 hours and a high-risk group, where

the decision to carry out medical prophylaxis of venous thromboembolism has a personalized approach.

Key words: pulmonary embolism, brain tumors, neurosurgical patients.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из основных причин смерти у нейрохирургических пациентов в послеоперационном периоде. По различным оценкам, частота тромбоэмболических осложнений составляет от 1 до 50%, из которых на глубокий тромбоз вен нижних конечностей (ТГВ), измеренный методом меченого фибриногена, приходится от 29 до 43%. [1,2]

Нейрохирургические пациенты, особенно с злокачественными опухолями и менингиомами - являются группами высокого риска для развития тромбоэмболических осложнений.

Наиболее часто тромбоз возникает в течение первой недели после оперативного вмешательства. Большинство пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) бессимптомны, 15% тихих ТГВ могут привести к легочной эмболии [3]. Считается, что значимые тромбы возникают из подколенной и илюфеморальной вен. Основными факторами риска ТЭЛА являются длительное хирургическое вмешательство и иммобилизация, перенесенный ТГВ в анамнезе, злокачественные новообразования, ишемический инсульт, слабость конечностей, прямая травма ног, судорожное расстройство, длительное курение, использование оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, ожирение, грамотрицательный сепсис, пожилой возраст, беременность и застойная сердечная недостаточность. [4,5] Пациенты с дефицитом антитромбина III, белка C или белка S и с различными генетическими аномалиями фактора свертывания крови, такими как фактор V Лейден, также подвержены риску венозной тромбоэмболии. [6,7] Преобладающее число исследователей в настоящее время рассматривают гиперфибринолиз, первичный или вторичный по отношению к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, как основной механизм, ответственный за гемостатические нарушения. Предполагается, что патофизиология обусловлена выбросом в кровоток тромбопластических веществ из опухолевых клеток или тканевых факторов (активатора плазминогена) из поврежденной паренхимы головного мозга, который является самым богатым источником тромбопластинов в организме, и что частота этих коагулопатий связана с тяжестью или степенью повреждения мозговой ткани, вследствие хирургического вмешательства. [1,8]

Именно поэтому для каждого нейрохирургического пациента, поступившего для выполнения оперативного вмешательства необходимо оценить риск тромбоэмболических осложнений, (например по шкале Хорана (Приложение 1). В плане предоперационной подготовки рекомендуется проводить скрининг: стандартные лабораторные показатели - уровень гемоглобина и гематокрита, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с анализом лейкоцитарной формулы, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), концентрация фибриногена, и количество тромбоцитов, при выявлении нарушений требуется развернутое исследование системы гемостаза. Тест на d-димер используется для оценки пациентов с возможным ВТЭ. Однако, тест является высокочувствительным, но мало специфичным, что обуславливает ложноположительные показатели d-димера у госпитализированных больных. При повышенном результате пациентам проводится дуплексное сканирование УЗИ вен нижних конечностей с целью исключения наличия флотирующих тромбов. [2,9]

В то же время, большинство тромбозов глубоких вен, выявленных при скрининговых исследованиях госпитализированных пациентов, остаются клинически незначимыми. Существующие рекомендации заметно переоценивают риск клинической ВТЭ и пользу гепариновой профилактики. Соответственно, в 2012 году Американский колледж торакальных врачей (АССР) исключил скрининговые исследования из 9-го издания своего руководства по антитромботической и тромболитической терапии (АТ9) и изменил рекомендации [7,10]. В них отсутствуют оценки величины пользы или вреда от низкомолекулярного гепарина (НМГ), но рекомендуется профилактика почти у всех госпитализированных пациентов. Большинство канадских больниц внедрило рекомендации, основанные на этих данных. Руководства Национального института здравоохранения и здравоохранения США и Агентства США по исследованиям и качеству здравоохранения рекомендуют аналогичный подход. Однако критический обзор современных исследований показывает, что у большинства госпитализированных пациентов риск клинического ВТЭ равен или ниже, чем риск кровотечения из-за НМГ. [11]

Важное значение в ходе предоперационной подготовки имеют интегративные методики. Одной из которых является исследование тромбоэластографии (ТЭГ), позволяющее в периоперационном периоде оценить эффективность системы гемостаза и своевременно реагировать на его изменения. Рекомендуют проводить всем пациентам до, вовремя и после операции ТЭГ, а также осуществлять заместительную терапию факторов свертывания, тромбоцитов и антифибринолитических агентов во время операции, если

ТЭГ имеет отклонения от нормы, не дожидаясь результатов лабораторных исследований. [3,5]

На основе современных данных и собственного клинического опыта, проведенных более 5 тысяч операций за последние 5 лет, сформировано представление о тромбоэмболических рисках у нейрохирургических больных, рекомендации для назначения НМГ должны носить дифференцированный подход. Необходимо поддержать баланс между эффективностью антитромботической терапии и ее безопасностью, минимизировав частоту как геморрагических, так и тромботических осложнений. При выявлении у нейрохирургического пациента высокого риска возникновения тромбоэмболических осложнений, требуется оценить риск геморрагических. Таблица 1

Мы разделили всех нейрохирургических пациентов по характеру оперативного вмешательства на три группы: операции на позвоночнике, с сосудистой патологией и онкологией, выделив отдельно доброкачественные и злокачественные опухоли, которые в большей степени требуют назначения НМГ, но являются самой опасной группой по риску геморрагических осложнений. К среднему риску кровотечения относятся больные, которым выполнено радикальное вмешательство - при необходимости, и состоявшемся гемостазе возможно назначение НМГ через 48-72 часа. Группа высокого риска: операции на позвоночнике со вскрытием твердой мозговой оболочки - оцениваем значимость кровотечения и неврологического дефицита данной локализации, нерадикальное вмешательство при сосудистой патологии или частичное удаление опухоли - требуют оценки интра- и послеоперационного гемостаза и персонализированного подхода для назначения НМГ.

Для оценки риска ВТЭ у онкологических пациентов чаще всего используется шкала Хорана, однако Shlomit Yust-Katz, Jacob J. Mandel et all. указывают, что она может быть недостоверной у пациентов с глиобластомой (ГБМ) по нескольким причинам. Возможно, из-за высокого риска, связанного исключительно с диагнозом ГБМ, важность других специфических факторов риска не дифференцируется и не взвешивается. Другая причина состоит в том, что факторы, включенные в шкалу Хорана, могут не иметь отношения к популяции ГБМ. В отличие от других видов злокачественных образований, пациенты с опухолями головного мозга чаще имеют сниженное общесоматическое состояние и повышенную потребность в стероидах, которые связаны с повышенным риском ВТЭ. Проведение адъювантных методов лечения также связано с повышенным риском ВТЭ у онкологических больных, в частности химиотерапия может вызывать активацию системы свертывания через

различные механизмы. Антиангиогенные агенты (такие как бевацизумаб) могут способствовать тромбозу посредством активации эндотелиальных клеток [8]. По данным Christopher M. Loftus 80% пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, у которых развился ВТЭ, получали химиотерапию во время постановки диагноза. Кроме того, было отмечено, что 47% ВТЭ, возникших после начала адьювантного лечения, имели место в течение первых 6 месяцев проведения химиотерапии. Выявление пациентов с высоким риском развития ВТЭ имеет решающее значение для будущих испытаний профилактических мер ВТЭ у пациентов с ГБМ. Антикоагулянт повышает риск кровотечений у пациентов, а внутричерепное кровотечение может быть фатальным. Тем не менее доказано, что низкомолекулярный гепарин значительно снижает риск ТГВ по сравнению с компрессионными чулками после хирургических вмешательств. В исследовании Shlomit Yust-Katz, Jacob J. Mandel et al. осложнения лечения ВТЭ наблюдались у 16% (n = 10) пациентов. Осложнения включали внутричерепное кровоизлияние (4,7%), другие кровотечения (4,7%) и тромбоцитопению (6,3%). В исследовании A. Kotaska et.al. у 5% пациентов в группе лечения развилось внутричерепное кровоизлияние. Разработка прогностической модели ВТЭ для пациентов с злокачественными опухолями головного мозга сможет предотвратить подвергание пациентов с более низким риском ВТЭ ненужной профилактике антикоагулянтами. [3]

Использование НМГ для профилактики ВТЭ также остается под вопросом, учитывая наличие противопоказания «травмы или оперативные вмешательства на ЦНС», указанное в инструкции к НМГ в регистре лекарственных средств России. Robert Loch Macdonald et al. выявили тенденцию к повышению риска развития кровотечений у получавших препараты НМГ. Поэтому прежде чем рекомендовать комбинированное применение НМГ с эластичными чулками в качестве стандартного метода профилактики тромбоэмболий в нейрохирургии, необходимо обследовать значительно больше больных и убедиться в том, что использование препаратов НМГ (особенно, если их начинают вводить через 24 ч после операции) не повышает риск развития клинически значимого кровотечения [11].

Решение вопроса об отмене и возобновлении антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов нейрохирургического профиля, имеющих кардиологическую патологию и показания для проведения антикоагулянтной терапии должно быть индивидуальным у каждого пациента и приниматься совместно с участием нейрохирурга\кардиолога\гематолога. Необходимо поддержать баланс между эффективностью антитромботической терапии и ее безопасностью, минимизировав

частоту как геморрагических, так и тромботических осложнений. Следует рассмотреть включение ТЭГ в стандартное обследование больных до\вовремя и после операции.

Таким образом, нейрохирургические больные являются отдельной специфичной группой пациентов, к которым нельзя применить общие рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений. С одной стороны они имеют повышенный риск тромбообразования, с другой стороны высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде.

Существующие шкалы оценки риска геморрагических осложнений, также как и прогностическая шкала Хорана, используемая для анализа риска ВТЭ при других раковых заболеваниях, не была подтверждена у пациентов с злокачественными опухолями головного мозга, и альтернативная шкала, специфичная для этой популяции пациентов, не была разработана. Создание точной прогностической модели позволило бы провести целенаправленное рандомизированное клиническое исследование профилактических мер у нейрохирургических пациентов высокого риска и помочь определить риски и преимущества использования антикоагулянтов для профилактики геморрагических осложнений в этой избранной группе пациентов с высоким риском.

Список литературы:

- 1) Christopher M. Loftus. Anticoagulation and Hemostasis in Neurosurgery. USA: Medicine Loyola University Maywood , IL; 2016.
- 2) Ulfsson Nilsson, Karin Strandberg, Martin Engström, Peter Reinstrup. Coagulation during elective neurosurgery with hydroxyethyl starch fluid therapy: an observational study with thromboelastometry, fibrinogen and factor XIII. Perioper Med (Lond) 2016
- 3) A. Kotaska. Venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: an evidence-based analysis of Canadian and international guidelines \ Thrombosis Journal, 2018
- 4) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Москва; 2015.
- 5) Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России; 2012.
- 6) ОСТ Р 56377-2015 Группа Р24 НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ); Россия, 2015.

- 7) Рекомендации Американской Коллегии Торакальных врачей по анти тромботической терапии ВТЭО АСОР, 2016 обновление
- 8) Shlomit Yust-Katz, Jacob J. Mandel, Jimin Wu, Ying Yuan, Courtney Webre, Tushar A. Pawar et.al.Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. Neurooncol. 124:87–94; 2015.
- 9) Рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ТЭЛА ESC, 2014
- 10) Рекомендации Американской Коллегии Торакальных врачей по анти тромботической терапии тромбозов АСОР, 2012
- 11) Robert Loch Macdonald. Management of Intracranial Hemorrhage in the Anticoagulated Patient. Neurosurg Clin N Am. Oct;29(4):605-613; 2018.

Приложение 1 Шкала Khorana оценки риска развития ТГВ и ТЭЛА у онкологических больных

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	2
• высокий риск (<i>поджелудочная железа, желудок, головной мозг</i>)	1
• низкий риск (<i>легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко</i>)	
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Вероятность развития ТГВ и ТЭЛА	
Низкий риск	0
Умеренный риск	1–2
Высокий риск	3

Таблица 1
Оценка риска кровотечения у нейрохирургического пациента

	Операции на позвоночнике	Сосудистая патология	Онкология	
			Доброкачественные	Злокачественные (С одной стороны требуют назначения НМГ для профилактики ТЭЛА, с другой — самая опасная группа по риску геморрагических осложнений)
Средний риск (можно назначить профилактические дозы НМГ через 48-72 часов)	без повреждения твердой мозговой оболочки можно отнести ортопедическим	Радикальное вмешательство (клипирование, тотальное удаление АВМ, каверном без перифокальной зоны и венозных дисгемий), оценка ТЭГ через 48 часов могут быть приравнены к больным общехирургического профиля	радикальное удаление при отсутствии артериальных и венозных дисгемий (через 48 часов как больные общехирургического профиля	При тотальном удалении с нормальной послеоперационной КТ-картиной, отсутствие геморрагических осложнений — теоретически могут быть рассмотрены через 48-72 часа для проведения профилактики ТЭЛА

Высокий риск (решение принимается индивидуально)	Вскрытие позвоночного канала: оцениваем риски геморрагических осложнений, зависимости от значимости кровотечения для неврологического дефицита и жизни больного - шейный отдел позвоночника - грудной отдел позвоночника - поясничный отдел позвоночника	Нерадикальное вмешательство (частичное удаление АВМ, нерадикальное удаление в каверном)	Нерадикальное удаление (решение принимается индивидуально для каждого пациента с учетом интра- и послеоперационного гемостаза)	Противопоказания для назначения НМГ: кровоизлияние в опухоль, перифокальная зона, неоперабельная опухоль, наличие дистемий
---	---	--	---	---