

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Бервицкий¹⁻³, В.Э. Гужин¹, Г.И. Мойсак^{1,4}, Э.З. Имамурзаев⁵, Е.В. Амелина⁴,
А.В. Калиновский¹, Д.А. Рзаев^{1,4}

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; Россия, 630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1;

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

³ФГБУН «Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15;

⁴ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Анатолий Владимирович Бервицкий a_bervitskiy@neuronsk.ru

Введение. У пациентов с опухолями головного мозга повышен риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Наиболее эффективным методом их профилактики сегодня считается комбинация механической компрессии нижних конечностей и введения низкомолекулярного гепарина (НМГ). В 2018 г. в нашей клинике был внедрен в практику алгоритм профилактики ВТЭО, подразумевающий раннее (в течение 48 ч после операции) назначение НМГ.

Цель исследования – оценить влияние раннего назначения НМГ на частоту внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) у пациентов, перенесших хирургическое лечение опухолей головного мозга.

Материалы и методы. С января 2014 г. по декабрь 2019 г. у 3266 пациентов были удалены опухоли головного мозга. В 1-ю группу вошли 2057 пациентов, лечение которых проведено в период до внедрения алгоритма профилактики ВТЭО (2014–2017 гг.), во 2-ю группу – 1209 пациентов, в лечении которых применяли профилактический алгоритм (2018–2019 гг.). В каждой из групп оценивали частоту и сроки развития ВЧК. Тяжесть осложнений оценивали по классификации F.A.L. Ibanez. Сравнивали данные 1-й и 2-й групп, а также данные пациентов, получавших и не получавших НМГ на момент возникновения ВЧК.

Результаты. В 1-й группе НМГ назначали в 14,3 % случаев, в среднем на 4-е сутки после операции, во 2-й группе – в 89 % случаев, в среднем на 2-е сутки. ВЧК развились у 26 (1,26 %) пациентов 1-й группы и у 15 (1,24 %) пациентов 2-й группы. Массивное ВЧК зарегистрировано у 6 (85,7 %) из 7 пациентов, получавших НМГ на момент его возникновения, и у 25 (73,5 %) из 34 пациентов, не получавших НМГ, данные различия не были статистически значимыми ($p = 0,66$).

Заключение. Широкое применение НМГ с целью профилактики ВТЭО в течение 48 ч после удаления опухолей головного мозга не привело к увеличению частоты ВЧК. В то же время у пациентов с ВЧК, развившимся на фоне применения НМГ, его клиническое течение чаще было более тяжелым.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, опухоль головного мозга, низкомолекулярный гепарин, внутричерепное кровоизлияние

Для цитирования: Бервицкий А.В., Гужин В.Э., Мойсак Г.И. и др. Результаты раннего назначения низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после удаления опухолей головного мозга. Нейрохирургия 2021;23(3):30–8. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-3-30-38.

Results of early administration of low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after removal of brain tumors

A. V. Bervitskiy¹⁻³, V. E. Guzhin¹, G. I. Moisak^{1,4}, E. Z. Imamurzaev⁵, E. V. Amelina⁴, A. V. Kalinovsky¹, D. A. Rzaev^{1,4}

¹Federal Neurosurgical Center, Ministry of Health of Russia; 132/1 Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia;

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 2 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia;

³Lavrentyev Institute of Hydrodynamics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 15 Akademika Lavrentyeva Ave., Novosibirsk 630090, Russia;

⁴Novosibirsk State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

⁵A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Anatoly Vladimirovich Bervitskiy a_bervitskiy@neuronsk.ru

Introduction. Patients with brain tumors are at increased risk for the development of venous thromboembolism (VTE). The most effective prevention method today is a combination of mechanical compression of the lower extremities and the introduction of low molecular weight heparin (LMWH). In 2018, an algorithm for the prevention of VTE was introduced in our clinic, which implies the early (in the first 48 h after surgery) administration of LMWH.

The study objective is to assess the effect of early LMWH administration on the incidence of intracranial hemorrhage (ICH) after removal of brain tumors.

Materials and methods. From January 2014 to December 2019, 3266 patients underwent removal of brain tumors. The group 1 included 2057 patients who were treated in the period before the introduction of the VTE prevention algorithm (2014–2017), the group 2 included 1209 patients who were treated using this algorithm (2018–2019). In each of the groups, the frequency and timing of ICH were assessed. The severity of complications was assessed according to the F.A.L. Ibanez classification. The data were compared between groups 1 and 2, as well as between patients who received LMWH at the time of ICH and those who did not receive.

Results. Patients of the group 1 were prescribed LMWH in 14.3 % of cases, on average on the 4th day after surgery. In this group, 26 (1.26 %) patients developed ICH. Patients of the group 2 were prescribed LMWH in 89 % of cases, on average on the 2nd day. In this group, 15 (1.24 %) patients developed ICH. Severe complications were in 6 (85.7 %) of 7 patients who received LMWH at the time of ICH, and in 25 (73.5 %) of 34 patients who did not receive LMWH ($p = 0.66$).

Conclusion. The widespread use of LMWH for the prevention of VTE during the first 48 h after removal of brain tumors did not lead to an increase in the frequency of ICH. At the same time, patients with ICH who developed during the use of LMWH often had a more severe clinical course.

Key words: venous thromboembolic complications, brain tumor, low molecular weight heparin, intracranial hemorrhage

For citation: Bervitskiy A.V., Guzhin V.E., Moisak G.I. et al. Results of early administration of low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after removal of brain tumors. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(3):30–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-3-30-38.

ВВЕДЕНИЕ

Под венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО) подразумеваются тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболия легочной артерии. Предотвращение ВТЭО — актуальная проблема современной хирургии, поскольку они напрямую влияют на летальность. Риск развития ВТЭО у пациентов нейрохирургического профиля, особенно с опухолями головного мозга, по разным оценкам, составляет 3–33 % [1–3].

Применяют механический и медикаментозный методы профилактики ВТЭО. Первый заключается в применении компрессионного трикотажа или аппаратной перемежающейся пневмокомпрессии нижних конечностей, второй — во введении низкомолекулярного гепарина (НМГ) [4].

В нейрохирургии возможность использования НМГ может быть ограничена в связи с высоким риском

геморрагических осложнений [5]. Тем не менее ряд публикаций свидетельствует о безопасности профилактики ВТЭО с помощью НМГ после нейрохирургических вмешательств [6, 7]. Таким образом, вопрос о целесообразности назначения НМГ и сроках такой профилактики в нейрохирургии остается открытым.

В 2018 г. в нашей клинике был внедрен в практику комплекс мероприятий для профилактики ВТЭО, включающий: 1) выявление пациентов с повышенным риском ВТЭО на этапе госпитализации, 2) активную диагностику ВТЭО путем тотального скрининга на наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде, 3) послеоперационную профилактику с применением механических методов и ранним назначением НМГ.

На этапе госпитализации каждого пациента лечащий врач по алгоритму (рис. 1) оценивал риск ВТЭО

как низкий, умеренный и высокий и в соответствии с этим определял объем профилактики (табл. 1).

Пациентам с умеренным и высоким риском вводили НМГ (эноксапарин натрия либо надропарин кальция) в профилактической дозе 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки. Срок начала введения НМГ варьировал от 24 до 48 ч и определялся лечащим врачом в зависимости от степени риска ВТЭО и геморрагических осложнений. Риск геморрагических осложнений оценивали индивидуально в каждом случае с учетом данных об особенностях гемостаза во время операции, типе опухоли, объеме оперативного вмешательства, площади раневой поверхности, наличии у пациента артериальной гипертензии, а также с учетом результатов контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Абсолютными противопоказаниями к назначению НМГ были нерадикальное удаление опухоли, признаки внесосудистого скопления крови по данным контрольной МСКТ головного мозга, наличие кровотечений в анамнезе.

Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей проводили у всех пациентов с умеренным и высоким риском на следующий день после операции. При развитии у пациента клинической картины тромбоэмболии легочной артерии выполняли МСКТ-ангиопульмонографию.

В случае выявления у пациента тромбоза глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболии легочной артерии проводилась консультация сосудистого хирурга, по согласованию с которым выбирали дальнейшую тактику: хирургическую профилактику тром-

боэмболии легочной артерии или консервативную терапию. Дозу НМГ повышали до лечебной (0,4–0,8 мл подкожно 2 раза в сутки) при неблагоприятной УЗИ-картине (признаки флотации тромба, его проксимальное расположение, отрицательная динамика).

Приверженность лечащих врачей к применению алгоритма профилактики ВТЭО обусловила повышение частоты проведения скринингового УЗИ вен нижних конечностей и частоты назначения НМГ в более ранние сроки после операций на головном мозге.

Количество проведенных в 2016, 2017, 2018 и 2019 гг. УЗИ вен нижних конечностей составило соответственно 393, 391, 1927 и 2644. НМГ назначали с 2014 по 2017 г. включительно в 14,3 % случаев, в среднем на 4-е сутки после операции, а с 2018 г. — в 89 % случаев, в среднем на 2-е сутки.

Целью данного исследования стала оценка влияния раннего назначения НМГ на частоту и тяжесть геморрагических осложнений после хирургического лечения опухолей головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2014 г. по декабрь 2019 г. в отделении нейроонкологии Федерального центра нейрохирургии г. Новосибирска проходили лечение 4135 пациентов. Критерием включения в данное исследование стал факт проведения оперативного вмешательства по поводу опухоли головного мозга (первичной или метастатической). Из исследования были исключены 869 пациентов, которые не подвергались хирургическому лечению, а также оперированные по поводу дефектов черепа, гидроцефалии, раневой и назальной ликвореи, менингоцеле и др. (рис. 2).



Рис. 2. Отбор пациентов для включения в исследование

Fig. 2. Patient selection for study inclusion

Таблица 2. Характеристики пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу опухоли головного мозга

Table 2. Characteristics of the patients who underwent surgical treatment due to brain tumor

Параметр Parameter	1-я группа (n = 2057) Group 1 (n = 2057)	2-я группа (n = 1209) Group 2 (n = 1209)	Статистическая значимость различий p Statistical significance p
Мужчины, абс. (%) Men, abs. (%)	809 (39,3)	505 (41,8)	0,17
Возраст, среднее (мин.—макс.), лет Age, average (min—max.), years	51 (17–80)	51 (18–81)	0,64
Число пациентов с артериальной гипертензией, абс. (%) Number of patients with arterial hypertension, abs. (%)	960 (46,7)	598 (49,5)	0,13
Число пациентов с разными типами опухолей, абс. (%): Number of patients with different types of tumors, abs. (%):			
аденомы гипофиза pituitary adenomas	228 (11,1)	162 (13,4)	0,16
внемозговые опухоли extracerebral tumors	932 (45,3)	511 (42,3)	
первичные внутримозговые опухоли primary intracerebral tumors	634 (30,8)	377 (31,2)	
метастазы metastases	263 (12,8)	159 (13,1)	
Число пациентов с разными типами кровоизлияния, абс.: The number of patients with different types of hemorrhage, abs.:			
эпидуральная гематома epidural hematoma	1	1	0,43
субдуральная гематома subdural hematoma	1	1	
внутримозговая гематома/геморрагическое пропитывание intracerebral hematoma/hemorrhagic impregnation	22	10	
внутрижелудочковое кровоизлияние intraventricular hemorrhage	1	3	
Число пациентов с разной тяжестью осложнений, абс.: The number of patients with different severity of complications, abs.:			
малые small	7	3	0,72
большие large	19	12	

Всем вошедшим в исследование 3266 пациентам с новообразованиями проведено микрохирургическое удаление опухоли (транскраниальное или эндоскопическое при локализации в хиазмально-селлярной области). В течение 24 ч после операции выполняли МСКТ и магнитно-резонансную томографию головного мозга с целью выявления геморрагических и ишемических осложнений, а также оценки радикальности удаления опухоли. Среди пациентов, включенных в анализ, были выявлены перенесшие внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) в раннем послеоперационном периоде. К ВЧК относили обнаруженные по данным МСКТ эпидуральные, субдуральные, внутримозговые гематомы, геморрагическое пропитывание ложа удаленной опухоли, внутрижелудочковые кровоизлияния. Далее пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — прошедшие лечение в период до внедрения профилактического алгоритма (2014–2017 гг.), 2-я — прошедшие лечение после введения профилактического алгоритма (2018–2019 гг.).

Сравнивали частоту ВЧК после операций у пациентов 1-й и 2-й групп, а также у пациентов, получавших и не получавших НМГ на момент возникновения ВЧК. Учитывали также демографические данные, тип опухоли, тип и тяжесть кровоизлияния, срок развития ВЧК, срок назначения и дозу НМГ (табл. 2). По тяжести геморрагические осложнения были разделены на малые и большие. К малым были отнесены осложнения Ia–IIa степени тяжести по классификации F.A.L. Ibanez, к большим — IIb–IV степени [9].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения R версии 4.0.3 [10]. Для сопоставления групп по качественному признаку (пол, тип опухоли и т. п.) использовали двухсторонний точный критерий Фишера (асимптотическая реализация для таблиц размерностью более чем 2×2), для числовых данных применяли непараметрический двусторонний критерий Манна–Уитни. Числовые данные представлены в виде среднего или медианы с 25-м и 75-м квартилями.

Таблица 3. Частота возникновения внутричерепных кровоизлияний в 1-й и 2-й группах

Table 3. Incidence of intracranial hemorrhages in groups 1 and 2

Группа Group	Годы Years	Число пациен- тов, абс. Number of patients, abs.	Число случаев внутричерепных кровоизлияний, абс. (%) Number of cases of intracranial hemorrhages, abs. (%)	
			всего total	в том числе на фоне применения низкомолекулярного гепарина including with administration of low molecular weight heparin
1	2014	515	8 (1,55)	0
	2015	523	6 (1,15)	0
	2016	512	5 (0,98)	1
	2017	507	7 (1,38)	1
	2014–2017	2057	26 (1,26)	2
2	2018	603	9 (1,49)	4
	2019	606	6 (0,99)	1
	2018–2019	1209	15 (1,24)	5

Таблица 4. Сроки возникновения и тяжесть внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших и не получавших низкомолекулярный гепарин на момент развития этого осложнения

Table 4. Time of development and severity of intracranial hemorrhage in patients with and without administration of low molecular weight heparin during the complication

Параметр Parameter	Пациенты, получавшие препарат Patients receiving the drug	Пациенты, не получавшие препарат Patients not receiving the drug
Число пациентов с кровоизлиянием, абс., в том числе: Number of patients with hemorrhage, abs., including:	7	34
1-й группы group 1	2	24
2-й группы group 2	5	10
Срок с момента операции до развития кровоизлияния, М/Ме [25 %; 75 %], сут Time between surgery and development of hemorrhage, M/Me [25 %; 75 %], days	4/3 [2; 6]	1,2/1 [1; 1]
Число кровоизлияний разной тяжести, абс. (%): Number of hemorrhages of different severity, abs. (%):		
большие large	6 (85,7)	25 (73,5)
малые small	1 (14,3)	9 (26,5)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 3266 пациентов, соответствовавших критериям включения в исследование, было 1314 (40 %) мужчин и 1952 (60 %) женщины. Возраст пациентов варьировал от 17 до 81 года, в среднем составил 51 год. ВЧК развилось у 41 (1,26 %) из 3266 пациентов.

В 1-й группе ВЧК возникло у 26 (1,26 %) из 2057 пациентов, во 2-й группе – у 15 (1,24 %) из 1209. При этом, несмотря на общий рост частоты применения НМГ в послеоперационном периоде, лишь 7 из 41 (17,1 %) кровоизлияний произошли на фоне приема НМГ, а все остальные ВЧК развились до момента назначения НМГ, либо этим пациентам НМГ не был назначен (табл. 3).

В среднем ВЧК происходило через 1,5 дня после операции (медиана 1 [1; 2] сут) в 1-й группе, через 2 дня (медиана 1 [1; 1,5] сут) – во 2-й группе ($p = 0,69$). Но при сравнении пациентов, получавших и не получавших НМГ на момент развития осложнения, выявлены статистически значимые различия: ВЧК развилось в среднем через 4 дня (медиана 3 [2; 6] сут) и через 1,2 дня (медиана 1 [1; 1] сут) соответственно ($p < 0,001$) (табл. 4).

Всего развилось 10 малых ВЧК и 31 большое, при этом в 1-й группе было 19 (73 %) больших осложнений и 7 (27 %) малых, а во 2-й группе было 12 (80 %) больших осложнений. Из 7 пациентов, получавших НМГ на момент развития ВЧК, оно оказалось большим у 6 (85,7 %), а из 34 пациентов, не получавших НМГ

на момент развития ВЧК, большие осложнения возникли у 25 (73,5 %) ($p = 0,66$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ВТЭО является крайне актуальной для пациентов с опухолями головного мозга. Снизить частоту развития данных грозных осложнений позволяют их своевременное выявление и адекватная профилактика. По данным научной литературы, наиболее эффективной тактикой по предотвращению ВТЭО оказалась комбинация механических методов и применения НМГ [11–14]. Так, N.R. Khan и соавт. в своем метаанализе констатируют снижение относительно риска ВТЭО на 42 % при использовании сочетания механической компрессии и введения НМГ [15]. S. Taniguchi и соавт. продемонстрировали, что на фоне механической монопрофилактики частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей по данным МСКТ-ангиографии составила 13,5 %, а тромбоз эмболии легочной артерии — 8,1 %. Авторы сделали вывод о необходимости дополнения механической профилактики применением НМГ [16]. С другой стороны, назначение НМГ вызывает опасения у многих нейрохирургов, так как антикоагулянтная профилактика, влияя на систему гемостаза, может приводить к геморрагическим осложнениям, наиболее опасными из которых являются ВЧК. Например, исследование L.D. Dickinson и соавт. было досрочно остановлено в связи со статистически значимым ростом частоты геморрагических осложнений на фоне введения эноксапарина натрия в периоперационном периоде [5]. Таким образом, оценка безопасности применения НМГ в нейрохирургической практике становится весьма актуальной темой, которой посвящен ряд работ.

X. Wang и соавт. выполнили метаанализ данных 9 исследований, включавших 874 пациентов, которые получали антикоагулянты, и 1033 пациентов, которые составляли контроль. Авторы сделали заключение, что применение антикоагулянтов снижает риск развития ВТЭО, но повышает риск геморрагических осложнений, не влияя при этом на общий уровень летальности [6]. M.G. Hamilton и соавт. в своем метаанализе и систематическом обзоре также сообщили о снижении частоты ВТЭО и росте частоты геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов, однако указали, что эти изменения были статистически незначимыми [12]. В метаанализе H. Algattas и соавт. констатировано повышение риска геморрагических осложнений на фоне гепаринопрофилактики [7].

Другие результаты получили N.R. Khan и соавт. в исследовании с участием 1305 пациентов: отсутствовали статистически значимые различия между группой медикаментозной профилактики и контрольной группой в частоте ВЧК (2,7 и 1,6 % соответственно), внечерепных кровотечений (0,6 и 0,8 %) и малых гемор-

рагических осложнений (3,6 и 2,6 %). В связи с этим авторы сделали заключение об эффективности и безопасности комбинированной профилактики [15]. В одноцентровом исследовании S. Chibbaro и соавт. включавшем более 7000 пациентов нейрохирургического профиля, не установлено повышения риска геморрагических осложнений на фоне профилактики НМГ [17].

Несмотря на противоречивость данных о безопасности применения антикоагулянтов, большинство авторов считает, что назначение НМГ оправданно ввиду их эффективности в профилактике ВТЭО [18, 19]. Комбинированная профилактика позволяет предотвратить в среднем 91 случай ВТЭО на 1000 пациентов нейрохирургического профиля, при этом только у 7 из них могут развиваться ВЧК [12].

Оптимальный срок назначения НМГ в научной литературе почти не обсуждается. Существует мнение, что наибольший риск развития ВЧК сохраняется в течение 3 сут после операции, поэтому гепаринопрофилактика в этот период небезопасна [20, 21]. Однако в исследовании A. Kleindienst и соавт. назначение НМГ в течение первых 24 ч после операции и даже накануне нее не сказалось на частоте геморрагических осложнений [22]. В нашем исследовании на большом клиническом материале установлено, что почти шестикратное увеличение частоты применения НМГ в послеоперационном периоде (до 89 %) и двукратное сокращения срока начала применения (до 2 сут) не привело к росту частоты геморрагических осложнений. Эти результаты свидетельствуют о том, что возникновение ВЧК в послеоперационном периоде обусловлено главным образом особенностями хирургического гемостаза, основной и сопутствующей патологии, в то время как само по себе применение НМГ не увеличивает риск развития ВЧК. С другой стороны, наш анализ показал, что ВЧК, которое развилось на фоне применения НМГ, протекало более тяжело, хотя различия не были статистически значимыми.

Выводы данного исследования ограничены ввиду его ретроспективного характера и отсутствия контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение НМГ с целью профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоз эмболии легочной артерии у пациентов, оперированных по поводу опухолей головного мозга, не приводит к росту частоты ВЧК, но может увеличивать тяжесть клинического течения при их развитии. Применение алгоритма профилактики ВТЭО, подразумевающего раннее назначение НМГ после удаления опухолей головного мозга, является безопасной мерой по предотвращению развития ВЧК. Однако решение о назначении НМГ врач должен принимать, тщательно оценив все факторы риска кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Natsumeda M., Uzuka T., Watanabe J. et al. High incidence of deep vein thrombosis in the perioperative period of neurosurgical patients. *World Neurosurg* 2018;112:e103–12. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.12.139.
2. Senders J.T., Goldhaber N.H., Cote D.J. 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):135–45. DOI: 10.1007/s11060-017-2631-5.
3. Smith T.R., Nanney A.D. 3rd, Lall R.R. et al. Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: results from a single center over a 10 year period. *J Clin Neurosci* 2015;22(3):519–25. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.10.003.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология* 2015;4(2). [Russian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE). *Flebologiya = Phlebology* 2015;4(2). (In Russ.)].
5. Dickinson L.D., Miller L.D., Patel C.P., Gupta S.K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998;43(5):1074–9. DOI: 10.1097/00006123-199811000-00039.
6. Wang X., Zhou Y.C., Zhu W.D. et al. 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. *J Invest Med* 2017;65(8):1136–46. DOI: 10.1136/jim-2016-000235.
7. Algattas H., Damania D., DeAndrea-Lazarus I. et al. Systematic review of safety and cost-effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis strategies in patients undergoing craniotomy for brain tumor. *Neurosurgery* 2018;82(2):142–54. DOI: 10.1093/neuros/nyx156.
8. Шнякин П.Г., Рзаев Д.А., Руденко П.Г. и др. Осложнения операций на головном мозге. Красноярск: Версо, 2020. 314 с. [Shnyakin P.G., Rzaev D.A., Rudenko P.G. et al. Complications of brain surgery. Krasnoyarsk: Verso, 2020. 314 p. (In Russ.)].
9. Ibanez F.A.L., Hem S., Ajler P. et al. A new classification of complications in neurosurgery. *World Neurosurg* 2011;75(5–6):709–15. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.11.010.
10. The R project for statistical computing. Available at: <https://www.r-project.org>.
11. Zareba P., Wu C., Agzarian J. et al. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg* 2014;101(9):1053–62. DOI: 10.1002/bjs.9527.
12. Hamilton M.G., Yee W.H., Hull R.D., Ghali W.A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2011;68(3):571–81. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182093145.
13. Goldhaber S.Z., Dunn K., Gerhard-Herman M. et al. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002;122(6):1933–7. DOI: 10.1378/chest.122.6.1933.
14. Nurmohamed M.T., van Riel A.M., Henkens C.M. et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75(2):233–8. DOI: 10.1378/chest.122.6.1933.
15. Khan N.R., Patel P.G., Sharpe J.P. et al. Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: an updated systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2018;129(4):906–15. DOI: 10.3171/2017.2.JNS162040.
16. Taniguchi S., Fukuda I., Daitoku K. et al. Prevalence of venous thromboembolism in neurosurgical patients. *Heart Vessels* 2009;24(6):425–8. DOI: 10.1007/s00380-008-1135-9.
17. Chibbaro S., Cebula H., Todeschi J. et al. 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. *World Neurosurg* 2018;109:e510–16. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.012.
18. Gerlach R., Krause M., Seifert V., Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151(8):873–900. DOI: 10.1007/s00701-009-0409-z.
19. Wilhelmy F. et al. Perioperative anticoagulation in patients with intracranial meningioma: no increased risk of intracranial hemorrhage? *PLoS One* 2020;15(9):e0238387. DOI: 10.1371/journal.pone.0238387.
20. Маркина М.С., Лубнин А.Ю., Мадорский С.В. Тромбоз легочной артерии у нейрохирургических больных. Часть III. Анализ клинической эффективности и безопасности комбинированной профилактики тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических больных в периоперационном периоде. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко* 2007;(3):26–31. [Markina M.S., Lubnin A.Yu., Madorsky S.V. Pulmonary thromboembolism in neurosurgical patients. Part 3. Analysis of the clinical effectiveness and safety of combined prevention of thromboembolic events in neurosurgical patients in the perioperative period. *Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2007;(3):26–31. (In Russ.)].
21. Маркина М.С., Лубнин А.Ю., Мадорский С.В., Киричкова О.А. Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии у нейрохирургических больных. Анестезия и реаниматология 2008;(2):82–4. [Martina M.S., Lubnin A.Yu., Madorsky S.V., Kirichkova O.A. Venous thromboses and pulmonary arterial thromboembolism in neurosurgical patients. *Anesteziya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care* 2008;(2):82–4. (In Russ.)].
22. Kleindienst A., Harvey H.B., Mater E. et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145(12):1085–1091. DOI: 10.1007/s00701-003-0142-y.

Вклад авторов

А.В. Бервицкий: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.Э. Гужин, Г.И. Мойсак: разработка дизайна исследования, научное редактирование;
Э.З. Имамурзаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Е.В. Амелина: статистическая обработка результатов, научное редактирование;
А.В. Калиновский: разработка дизайна исследования, проведение операций;
Д.А. Рзаев: проведение операций, научное редактирование.

Authors' contributions

A.V. Bervitskiy: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.E. Guzhin, G.I. Moisak: developing the research design, scientific editing of the article;
E.Z. Imamura: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
E.V. Amelina: statistical analysis, scientific editing of the article;
A.V. Kalinovsky: developing the research design, surgical treatment;
D.A. Rzaev: surgical treatment, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.V. Бервицкий / A.V. Bervitskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9034-2212>
Г.И. Мойсак / G.I. Moisak: <https://orcid.org/0000-0002-3885-3004>
Е.В. Амелина / E.V. Amelina: <https://orcid.org/0000-0001-7537-3846>
А.В. Калиновский / A.V. Kalinovsky: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5549>
Д.А. Рзаев / J.A. Rzaev: <https://orcid.org/0000-0002-1209-8960>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета Федерального центра нейрохирургии Минздрава России (Новосибирск).
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Neurosurgical Center (Novosibirsk). All patients gave written informed consent to participate in the study.