

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННОЙ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

А.И. Хрипун¹, А.Д. Прямиков^{1,2}, С.А. Асратян², М.В. Белков², А.Б. МIRONKOV^{1,2}, В.С. Суряхин²,
П.С. Есипов², А.Л. Красников², А.А. Чуркин²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115516 Москва, ул. Бакинская, 26

Контакты: Александр Дмитриевич Прямиков pryamikov80@rambler.ru

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается большой проблемой современной нейрохирургии, сопровождаемая высокими показателями инвалидизации и летальности. Значительную долю в структуре смертности при этой патологии занимают венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Режимы и схемы медикаментозной профилактики ВТЭО при ЧМТ, как и соответствующие профилактические подходы, на сегодняшний день окончательно не определены.

Цель исследования – выявить частоту ВТЭО при изолированной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, оценить результаты профилактики и лечения ВТЭО у пациентов данной категории.

Материалы и методы. За 3-летний период (с 2020 по 2023 г.) в Городской клинической больнице им. В.М. Буянова пролечены 73 пациента с изолированной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, в том числе 51 мужчина и 22 женщины (средний возраст $61,0 \pm 13,0$ года). Из них 31 больной получил только консервативную терапию, оперированы 42 пациента (костно-пластическая трепанация с удалением гематомы, закрытое наружное дренирование гематомы и установка датчика внутричерепного давления). Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполняли при поступлении пациента, далее повторяли каждые 7 сут вплоть до выписки из стационара. Медикаментозную профилактику ВТЭО путем назначения низкомолекулярного гепарина у неоперированных больных начинали спустя 1–2 сут, если по данным компьютерной томографии головного мозга через 24 ч от момента поступления состояние гематомы было без отрицательной динамики. Оперированным пациентам медикаментозную профилактику назначали через 24 ч после вмешательства при подтвержденном данными компьютерной томографии внутричерепном гемостазе.

Результаты. Венозный тромбоз выявлен у 22 (30,1 %) из 73 пациентов. ТЭЛА осложнила основное заболевание в 1 (1,4 %) случае и носила нефатальный характер. Фатальных ТЭЛА в исследуемой группе не было. Увеличение объема исходной внутричерепной гематомы имело место у 3 (4,1 %) больных: в 2 (2,8 %) случаях рецидив кровоизлияния произошел до начала гепаринопрофилактики, в 1 (1,4 %) случае – на фоне лечебных доз антикоагулянтов, назначенных по поводу венозного тромбоза. В большинстве случаев (82,0 %; 18 из 22 пациентов) тромбозы локализовались в глубоких венах голени и были асимптомными. Внутригоспитальная летальность составила 23,3 % (17 пациентов), все летальные исходы были обусловлены течением травматической болезни головного мозга.

Заключение. ВТЭО являются частым осложнением ЧМТ с внутричерепным кровоизлиянием. Регулярное проведение ультразвуковой диагностики дает возможность своевременно выявлять асимптомный дистальный венозный тромбоз и вовремя назначать лечебные дозы низкомолекулярного гепарина, что в свою очередь позволяет избежать фатальных ТЭЛА. В настоящее время отсутствуют четкие отечественные рекомендации по профилактике, а главное – по лечению ВТЭО у больных с изолированной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, что требует дальнейшего активного изучения данной проблемы.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, черепно-мозговая травма, внутричерепное кровоизлияние

Для цитирования: Хрипун А.И., Прямиков А.Д., Асратян С.А. и др. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с изолированной среднетяжелой и тяжелой черепно-мозговой травмой. Нейрохирургия 2024;26(1): 65–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-65-75>

Venous thromboembolism in patients with isolated moderate to severe traumatic brain injury

A.I. Khripun¹, A.D. Pryamikov^{1,2}, S.A. Asratyan², M.V. Belkov², A.B. Mironkov^{1,2}, V.S. Suryakhin², P.S. Esipov²,
 A.L. Krasnikov², A.A. Churkin²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 26 Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia

Contacts: Aleksandr Dmitriyevich Pryamikov pryamikov80@rambler.ru

Background. Traumatic brain injury (TBI) remains a big problem of modern neurosurgery, accompanied by high rates of disability and lethality. Venous thromboembolism (VTE) including venous thrombosis and pulmonary embolism (PE) plays a significant role in the structure of mortality in this pathology. Regimens and schemes of pharmacological prevention of VTE in TBI as well as corresponding preventative measures are not yet determined completely.

Aim. To identify the frequency of VTE in patients with isolated moderate and severe TBI, and to evaluate the results of prevention and treatment of these complications in patients of this category.

Materials and methods. Over a 3-year period (from 2020 to 2023) 73 patients with isolated moderate and severe TBI (51 men and 22 women, mean age 61.0 ± 13.0 years) were treated in the V.M. Buyanov City Clinical Hospital. Of these, 31 patients received only conservative therapy, and 42 patients underwent surgery (craniotomy with hematoma removal, closed external hematoma drainage, and installation of intracranial pressure sensor). Ultrasound examination of the lower limb veins was performed at patient admission, then every 7 days until discharge from the hospital. Pharmacological prevention of VTE using low molecular weight heparin in non-surgical patients was started after 1–2 days if computed tomography of the brain 24 h after admission showed no negative hematoma dynamics. Surgical patients were prescribed preventive medications 24 h after surgery if computed tomography confirmed intracranial hemostasis.

Results. Venous thrombosis was detected in 22 (30.1 %) of 73 patients. PE complicated the underlying disease in 1 (1.4 %) case and was non-fatal. There was no fatal PE in the study group. An increase of the initial intracranial hematoma volume occurred in 3 (4.1 %) patients, in 2 (2.8 %) patients the recurrence of hemorrhage occurred before the beginning of heparin administration, and in 1 (1.4 %) case against the background of therapeutic doses of anticoagulants prescribed for venous thrombosis. In the majority of cases (82.0 %; 18 of 22 patients) thromboses were localized in deep veins of the lower leg and were asymptomatic. Intrahospital mortality was 23.3 % (17 patients), all lethal outcomes were due to the course of traumatic brain disease.

Conclusion. VTE is a frequent complication of TBI with intracranial hemorrhage. Regular ultrasound diagnostics makes it possible to diagnose asymptomatic distal venous thrombosis in a timely manner and to prescribe therapeutic doses of low molecular weight heparin in time which in turn allows to avoid fatal PE. Currently, there are no clear domestic recommendations for the prevention and, most importantly, for the treatment of these complications in patients with isolated moderate and severe TBI, which requires further active study of this problem.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, traumatic brain injury, intracranial bleeding

For citation: Khripun A.I., Pryamikov A.D., Asratyan S.A. et al. Venous thromboembolism in patients with isolated moderate to severe traumatic brain injury. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(1):65–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-1-65-75>

ВВЕДЕНИЕ

Нейрохирургические и неврологические пациенты остаются категорией больных с высоким или крайне высоким риском венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые включают тромбоз вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [1–4]. Особенно это касается заболеваний, при которых имеют место первичные и вторичные внутричерепные кровоизлияния: геморрагический инсульт, кровоизлияния в опухоли головного и спинного мозга, ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием [5–7]. В структуре заболеваний, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями, одно из значимых мест занимает черепно-мозговая травма (ЧМТ). Приводящие к грубому неврологическому дефициту и длительной иммобилизации ушибы вещества головного мозга, травматические субарахно-

идальные кровоизлияния, внутримозговые, суб- и эпидуральные гематомы делают это заболевание серьезной общемедицинской и хирургической проблемой [2, 8, 9]. Основными факторами патогенеза, влияющими на высокую частоту ВТЭО при среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, являются выраженный двигательный и чувствительный дефицит в нижних конечностях; повреждение гематоэнцефалического барьера; активация тромбоцитов; необходимость в трепанации черепа; инфекционные раневые/послеоперационные осложнения; длительная иммобилизация; системная воспалительная реакция; задержка медикаментозной профилактики венозных тромбозов или отказ от нее; катетеризация магистральных вен и ряд других [9–11].

Противоречивыми остаются мнения относительно сроков назначения антикоагулянтов в качестве профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших среднетяжелую/

тяжелую ЧМТ и оперированных по поводу травматической внутричерепной гематомы (ВЧГ). С одной стороны, активная и агрессивная, в том числе ранняя, гепаринопрофилактика (см. раздел «Обсуждение») может привести к значимому увеличению объема исходной гематомы при рецидиве кровоизлияния. В то же время задержка медикаментозной профилактики или отказ от нее сопровождаются высоким риском ВТЭО, включая фатальные ТЭЛА [3, 12–14].

В большинстве работ, посвященных этому вопросу, делаются попытки выявить оптимальные схемы и сроки назначения медикаментозной профилактики, оценить ее эффективность и безопасность [2, 4, 15]. Об актуальности проблемы профилактики ВТЭО при внутричерепных кровоизлияниях различной этиологии дополнительно свидетельствует тот факт, что на сегодняшний день для этих осложнений отсутствуют четкие профилактические алгоритмы и соответствующие документы, содержащие рекомендации высоких уровней доказательности.

В настоящей статье оцениваются частота развития ВТЭО, безопасность и риски антикоагулянтной профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ.

Цель исследования — выявить частоту ВТЭО при изолированной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, оценить результаты профилактики и лечения указанных осложнений у пациентов данной категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: одноцентровое когортное ретроспективное.

В основу работы положен анализ результатов диагностики, профилактики и лечения ВТЭО у 73 пациентов с изолированной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, находившихся на лечении в Городской клинической больнице им. В.М. Буянова ДЗМ с января 2020 по февраль 2023 г.

Критерии включения в исследование: наличие изолированной среднетяжелой/тяжелой ЧМТ различных локализаций.

Критерии исключения:

- наличие легкой ЧМТ;
- наличие инсульта (ишемического или геморрагического);
- наличие опухоли центральной нервной системы;
- наличие челюстно-лицевой травмы;
- наличие тяжелой сочетанной травмы.

Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Среди субдуральных гематом преобладали поражения в острой стадии ($n = 35$), реже встречались гематомы в подострой ($n = 8$) и хронической ($n = 17$) стадиях.

Консервативному лечению подвергся 31 пациент, остальным 42 пациентам выполнены различные

Таблица 1. Характеристики пациентов с черепно-мозговой травмой, включенных в исследование ($n = 73$)

Table 1. Characteristics of patients with traumatic brain injury included in the study ($n = 73$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской men женский women	51 (70) 22 (30)
Возраст, лет Age, years	61,0 ± 13,0
Сопутствующие заболевания и другие особенности, n (%): Concomitant diseases and other features, n (%): гипертоническая болезнь hypertensive disease ишемическая болезнь сердца coronary heart disease постинфарктный кардиосклероз postinfarction cardiosclerosis нарушения ритма сердца cardiac rhythm disorder сахарный диабет diabetes mellitus хронические болезни почек chronic kidney diseases хронические обструктивные или неспецифические заболевания легких chronic obstructive or non-specific lung diseases алкогольное опьянение или симптомы хронической алкогольной интоксикации при поступлении alcohol intoxication or symptoms of chronic alcohol intoxication at admission прием антикоагулянтов до поступления anticoagulants administration prior to admission	34 (46,6) 10 (13,7) 5 (6,9) 8 (10,9) 13 (17,8) 9 (12,3) 7 (9,6) 29 (39,7) 2 (2,7)
Характеристика черепно-мозговой травмы, n (%): Characteristics of traumatic brain injury, n (%): открытая open закрытая closed	6 (8,2) 67 (91,8)
Локализация и характеристики внутричерепной гематомы, n (%): Localization and characteristics of intracranial hematoma, n (%): супратенториальная supratentorial субтенториальная subtentorial субдуральная subdural изолированная эпидуральная* isolated epidural* изолированное субарахноидальное кровоизлияние** isolated subarachnoid hemorrhage** внутричерепная гематома intracerebral hematoma внутрижелудочковое кровоизлияние intraventricular hemorrhage	72 (98,6) 1 (1,4) 60 (82,2) 1 (1,4) 12 (16,4) 11 (23,3) 3 (4,1)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Средний (минимальный — максимальный) объем внутричерепной гематомы, мл Mean (minimum — maximum) intracranial hematoma volume, ml	40 (3–260)
Ушиб вещества головного мозга, <i>n</i> (%) Brain substance contusion, <i>n</i> (%)	50 (68,5)
Перелом костей свода и/или основания черепа, <i>n</i> (%) Fracture of the bones of the cranial vault and/or base of the skull, <i>n</i> (%)	25 (34,2)
Неврологический статус при поступлении по шкале комы Глазго, баллы Neurological status at admission according to Glasgow Coma Scale, scores	12,7 ± 2,3

*У 4 пациентов острая эпидуральная гематома сочеталась с субдуральной (всего 5 пациентов с эпидуральной гематомой); **у 40 пациентов травматическое субарахноидальное кровоизлияние сочеталось с другими внутричерепными гематомами (всего 52 пациента с субарахноидальным кровоизлиянием).

*4 patients had acute epidural hematoma combined with subdural hematoma (total of 5 patients with epidural hematoma); **40 patients had traumatic subarachnoid hemorrhage combined with other intracranial hematomas (total of 52 patients with subarachnoid hemorrhage).

оперативные пособия. При острой или подострой субдуральной гематоме выполняли декомпрессию или костно-пластическую трепанацию с удалением ВЧГ с установкой или без установки датчика внутричерепного давления (*n* = 22); пациентам с хронической субдуральной гематомой осуществляли ее закрытое наружное дренирование (*n* = 19). В 1 случае выполнена только установка датчика внутричерепного давления.

В группе оперативного лечения медикаментозную профилактику ВТЭО начинали спустя 24 ч, т.е. на 2-е сутки после операции, если по данным компьютерной томографии (КТ) был достигнут адекватный гемостаз в зоне операции.

В группе консервативной терапии профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) старались назначать максимально рано: от 2 до 3 сут от момента госпитализации после КТ-контроля, выполненного через 24 ч после поступления. Большинство больных начинали получать гепаринопрофилактику на 2-е сутки от момента поступления в отделение нейрореанимации. Задержка раннего назначения гепарина (на 3-и сутки от госпитализации) у пациентов этой группы была обусловлена несколькими факторами: кризовым течением артериальной гипертензии и изменениями коагулограммы в сторону гипокоагуляции.

Препараты НМГ для медикаментозной профилактики ВТЭО применяли в дозировках, рекомендуемых производителем. Назначали либо надропарин кальция, либо парнапарин натрия. Надропарин кальция

вводился в дозе 0,4 мл 1 раз в сутки пациентам с массой тела ≤70 кг или 0,6 мл 1 раз в сутки пациентам с массой тела >70 кг. Парнапарин натрия вводился в дозе 0,3 мл 1 раз в сутки.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) поверхностных и глубоких вен нижних конечностей проводили при поступлении всем пациентам, затем его повторяли каждые 7 сут. В случае операции любого объема (трепанация, закрытое наружное дренирование, установка датчика внутричерепного давления) УЗИ повторяли в 1-е сутки после операции, затем — каждые 7 сут до момента выписки из стационара. При ухудшении состояния пациента и подозрении на ТЭЛА (снижение сатурации, возникновение или нарастание явлений сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности) выполняли эхокардиографию и КТ-ангиопульмонографию.

Метод механической профилактики ВТЭО в виде использования компрессионных чулок с градуированной компрессией применялся у всех 73 пациентов с ЧМТ.

Развитие венозного тромбоза диктовало необходимость назначения лечебных доз гепарина. При выявлении венозного тромбоза на 1-е сутки после операции или перед экстренным вмешательством (трепанация с удалением гематомы), т.е. когда назначить адекватные лечебные дозы гепарина было невозможно (что служит абсолютным показанием к хирургической профилактике ТЭЛА), выставлялись показания к имплантации кава-фильтра.

Основными изученными нами конечными событиями были прогрессирование (рецидив) внутричерепного кровоизлияния, венозный тромбоз, ТЭЛА (фатальная и нефатальная) и внутригоспитальная летальность.

Статистическую обработку клинического материала выполняли с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Анализ нормальности распределения данных проводили с помощью тестов Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок; для переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения, — *U*-критерий Манна—Уитни. Номинальные данные сравнивали с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Различия определяли как статистически значимые при $p < 0,05$. Полученные результаты анализировали согласно основным принципам доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 22 (30,1 %) из 73 пациентов с ЧМТ. По данным секционных материалов ТЭЛА как непосредственная причина смерти, т.е. фатальная, не выявлена

ни в одном случае. Основной причиной смерти у этих пациентов явилось течение травматической болезни головного мозга. Прижизненно ТЭЛА диагностирована в 1 (1,4 %) случае и была нефатальной.

Наиболее часто венозный тромбоз имел окклюзивный и дистальный характер, локализуясь в глубоких венах голени (81,8 %; 18 из 22 пациентов), реже — проксимальный характер (18,2 %; 4 из 22 пациентов). Количество пациентов, у которых венозный тромбоз был выявлен до начала гепаринопрофилактики (при поступлении), составило 8 (10,9 %). В остальных 14 (19,2 %) случаях тромбоз глубоких вен развился после операции либо в более поздние сроки при консервативном лечении ЧМТ.

По срокам формирования венозного тромбоза распределение было следующим: в большинстве случаев (59,1 %; 13 из 22 пациентов) тромбоз развивался в 1-ю неделю госпитализации, реже на 2-й (27,3 %; 6 больных) и 3-й неделях (13,6 %; 3 пациента) от момента поступления.

Увеличение объема исходной ВЧГ (рецидив кровоизлияния) диагностировано у 3 (4,1 %) больных: в 2 случаях рецидив произошел до начала гепаринопрофилактики и в 1 случае — на фоне лечебных доз НМГ, назначенных по поводу венозного тромбоза.

Общая внутригоспитальная летальность составила 23,3 % (17 из 73 пациентов). В группе оперативного лечения умерли 11 (26,2 %) из 42 больных. Летальность среди пациентов, пролеченных консервативно, составила 19,4 % (6 из 31 пациента).

В табл. 2 и 3 представлены данные о частоте ВТЭО, рецидива внутримозгового кровоизлияния и показатели летальности при ЧМТ в разных клинических группах.

Как видно из табл. 3, максимальная частота венозных тромбозов и наибольшие показатели летальности отмечены у пациентов с острой субдуральной гематомой (ОСДГ): 44,4 и 38,9 % соответственно. Кроме то-

го, все рецидивы внутримозгового кровоизлияния (8,3 %; 3 из 36 больных) также имели место в этой подгруппе пациентов. Следует, однако, указать, что 2 из 3 рецидивов кровоизлияния развились до назначения профилактических доз гепарина. В 1 случае рецидив кровоизлияния произошел в послеоперационном периоде (пациенту выполнена костно-пластическая трепанация с удалением ОСДГ). Тромбоз суральных вен контралатеральной конечности был выявлен спустя 24 ч после операции; назначены лечебные дозы НМГ на 2-е послеоперационные сутки. На 21-е сутки после хирургического вмешательства больной оперирован повторно по поводу острой эпидуральной гематомы головного мозга. Таким образом, общая частота повторных кровоизлияний на фоне введения гепарина составила 1,4 % (1 из 73 пациентов).

Сроки госпитализации при ЧМТ и ВТЭО значительно превышали таковые при отсутствии венозного тромбоза и ТЭЛА: $31 \pm 14,2$ сут против $20,3 \pm 6,7$ сут ($p = 0,14$).

Необходимость в имплантации кава-фильтра возникла у 2 (2,7 %) пациентов: в одном случае тромбоз глубоких вен нижней конечности диагностирован на 1-е сутки после трепанации и удаления ОСДГ, у другого пациента флотирующий проксимальный тромбоз выявлен перед экстренной трепанацией также по поводу ОСДГ большого объема. В обоих случаях не было возможности назначить лечебные дозы гепарина, что и послужило показанием к имплантации кава-фильтра.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеется достаточно большое количество выполненных зарубежными учеными работ, посвященных профилактике ВТЭО у пациентов с ЧМТ: проспективные и ретроспективные, одноцентровые и многоцентровые исследования, рандомизированные клинические испытания, обзоры, метаанализы и национальные клинические рекомендации [4, 16–18].

Таблица 2. Частота венозных тромбозмембранных осложнений и летальность в группах оперативного и консервативного лечения, n (%)

Table 2. Frequency of venous thromboembolic complications and mortality in the groups of operative and conservative treatment, n (%)

Параметр Parameter	Оперативное лечение (n = 42) Operative treatment (n = 42)	Консервативное лечение (n = 31) Conservative treatment (n = 31)	p
Осложнение: Complication:			
венозный тромбоз venous thrombosis	12 (28,6)	10 (32,6)	0,73
нефатальная ТЭЛА non-fatal PE	0 (0)	1 (2,4)	0,39
фатальная ТЭЛА fatal PE	0 (0)	0 (0)	1,00
рецидив внутримозгового кровоизлияния intracranial hemorrhage recurrence	3 (7,1)	0 (0)	0,13
Общая летальность Total lethality	11 (26,2)	6 (19,4)	0,49

Примечание. Здесь и в табл. 3: ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

Note. Here and in table 3: PE — pulmonary embolism.

Таблица 3. Частота венозных тромбозмболических осложнений и летальность в зависимости от вида травматического внутричерепного кровоизлияния, n (%)

Table 3. Frequency of venous thromboembolic complications and mortality depending on the type of traumatic intracranial hemorrhage, n (%)

Параметр Parameter	Острая субдуральная гематома (n = 36) Acute subdural hematoma (n = 36)	Подострая субдуральная гематома (n = 8) Subacute subdural hematoma (n = 8)	Хроническая субдуральная гематома (n = 16) Chronic subdural hematoma (n = 16)	Субарахноидальное кровоизлияние (n = 12) Subarachnoid hemorrhage (n = 12)
Осложнение: Complication:				
венозный тромбоз venous thrombosis	16 (44,4)	1 (12,5)	3 (18,8)	2 (16,7)
нефатальная ТЭЛА non-fatal PE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)
фатальная ТЭЛА fatal PE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
рецидив внутричерепного кровоизлияния intracranial hemorrhage recurrence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Общая летальность Total lethality	14 (38,9)	1 (12,5)	1 (6,3)	1 (8,3)

В то же время немногочисленность отечественных исследований и четких рекомендательных документов по профилактике, а главное — по лечению этих осложнений свидетельствует о важности освещения проблемы профилактики ВТЭО у нейрохирургических пациентов, в том числе с внутричерепными кровоизлияниями. В связи с этим мы хотели продемонстрировать результаты профилактики ВТЭО у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, а также частоту возникновения этих осложнений в рамках 1 стационара.

Риск развития ВТЭО наиболее высок у пациентов неврологического и нейрохирургического профилей. Чаще всего венозные тромбозы и ТЭЛА развиваются у больных со спинальной травмой и геморрагическим инсультом (гипертензивная гематома, нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние из-за разрыва артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации) [6, 19, 20]. Кроме того, вероятность развития клинически значимых ВТЭО, в том числе фатальных ТЭЛА, очень высока при среднетяжелой и тяжелой ЧМТ (риск этих осложнений при ЧМТ в 2,6 раза выше, чем при других заболеваниях) [14]. Отличие ЧМТ от не связанных с ней внутричерепных кровоизлияний заключается в том, что сама травма является фактором риска развития ВТЭО, и, помимо этого, образование внутричерепной или внутримозговой гематомы, ушибы вещества головного мозга, переломы костей свода или основания черепа существенно утяжеляют течение травматического повреждения мозга и повышают вероятность возникновения венозных тромбозов и ТЭЛА [11, 14].

По данным литературы, частота ВТЭО у пациентов с ЧМТ колеблется от 1,5 до 40 %, а увеличение объема внутричерепного кровоизлияния на фоне профилактики антикоагулянтами имеет место в 3–16 % случаев [2, 4, 9, 12, 14, 21–23]. Однако и при отсутствии меди-

каментозной профилактики спонтанное увеличение гематомы может происходить в 30 % случаев в течение первых 24 ч от момента травмы [24].

Значительная вариабельность частоты выявленных венозных тромбозов по данным литературы во многом обусловлена несистематическим выполнением инструментальных процедур для диагностики ВТЭО. Большинство авторов проводят УЗИ вен нижних конечностей лишь при симптомах венозного тромбоза и/или ТЭЛА либо только при поступлении пациента, далее также ориентируясь исключительно на клиническую симптоматику [15, 18, 25]. Клинические же проявления ВТЭО указывают на то, что диагностируется уже проксимальный венозный тромбоз в бедренно-подвздошном сегменте и/или клинически значимая ТЭЛА. Нами показано, что в большинстве случаев (81,8 %, 18 пациентов) тромбоз имел асимптомное течение и дистальный характер (глубокие вены голени), будучи выявлен как находка при очередном УЗИ.

Так называемая ранняя гепаринопрофилактика продемонстрировала сопоставимые безопасность и эффективность по сравнению с более поздними режимами назначения антикоагулянтов. Однако сроки ее назначения значительно варьируют — от 24 ч до 3 сут, поскольку единого мнения по этому вопросу в настоящее время нет [4, 12, 18, 24, 26, 27]. Кроме того, в литературе НМГ указывается как лучший препарат для профилактики ВТЭО в сравнении с нефракционированным гепарином [11, 28, 29].

Об эффективности ранней гепаринопрофилактики свидетельствуют и исследования последних лет. Так, L. Rivas и соавт. (2022) сравнили 2 схемы назначения низкомолекулярного и нефракционированного гепарина у 264 пациентов с ЧМТ: раннюю (до 24 ч) и позднюю (после 24 ч). Достоверных различий по частоте рецидивов кровоизлияний, развития ВТЭО и необходимости

выполнения краниотомии получено не было. Авторы делают вывод, что ранняя профилактика антикоагулянтами не приводит к прогрессированию ВЧГ и необходимости нейрохирургического вмешательства, однако лишь при условии отсутствия нарастания гематомы по данным КТ головного мозга, выполненной через 7 ч после травмы [4]. А. Taylor и соавт. (2022), применяя эноксапарин натрия у 66 пациентов с ЧМТ, зарегистрировали увеличение ВЧГ с последующей операцией у 2 (3 %) пациентов, а венозный тромбоз диагностировали лишь в 1 (1,5 %) случае [11]. В других исследованиях, посвященных этой проблеме, также не обнаружено повышенного риска повторных внутричерепных геморрагических осложнений при ранней

гепаринопрофилактике. При этом многие авторы указывают на необходимость пристального изучения тактики раннего назначения гепарина [12, 24].

Описаны независимые предикторы ВТЭО у пациентов с ЧМТ: высокий уровень тромбоцитов, гиперкоагуляция, высокий индекс массы тела, пожилой возраст, тяжелая ЧМТ, катетеризация магистральных вен и ряд других [23, 30]. В литературе приводятся также такие факторы, как уровни инсулина и витамина D в крови, оказывающие непосредственное влияние на развитие ВТЭО при ЧМТ [21, 31].

Широкое применение антикоагулянтов в лечении нарушений ритма сердца, особенно у пациентов

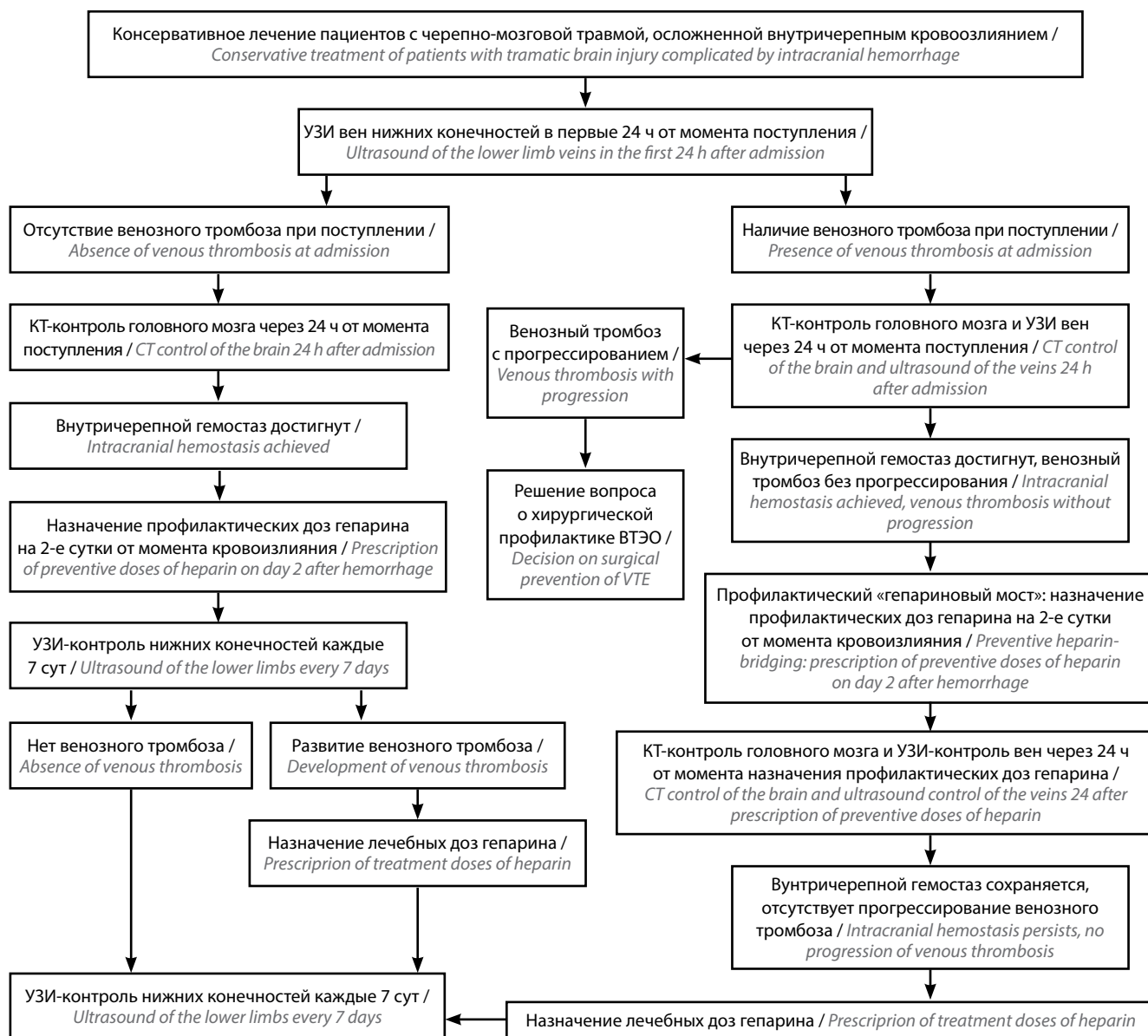


Рис. 1. Алгоритм профилактики и терапии венозных тромбозмембральных осложнений у пациентов с черепно-мозговой травмой при консервативном лечении. УЗИ — ультразвуковое исследование; ВТЭО — венозные тромбозмембральные осложнения; КТ — компьютерная томография

Fig. 1. Algorithm of prevention and therapy of venous thromboembolic complications in patients with trauma brain injury under conservative treatment. VTE — venous thromboembolism; CT — computed tomography

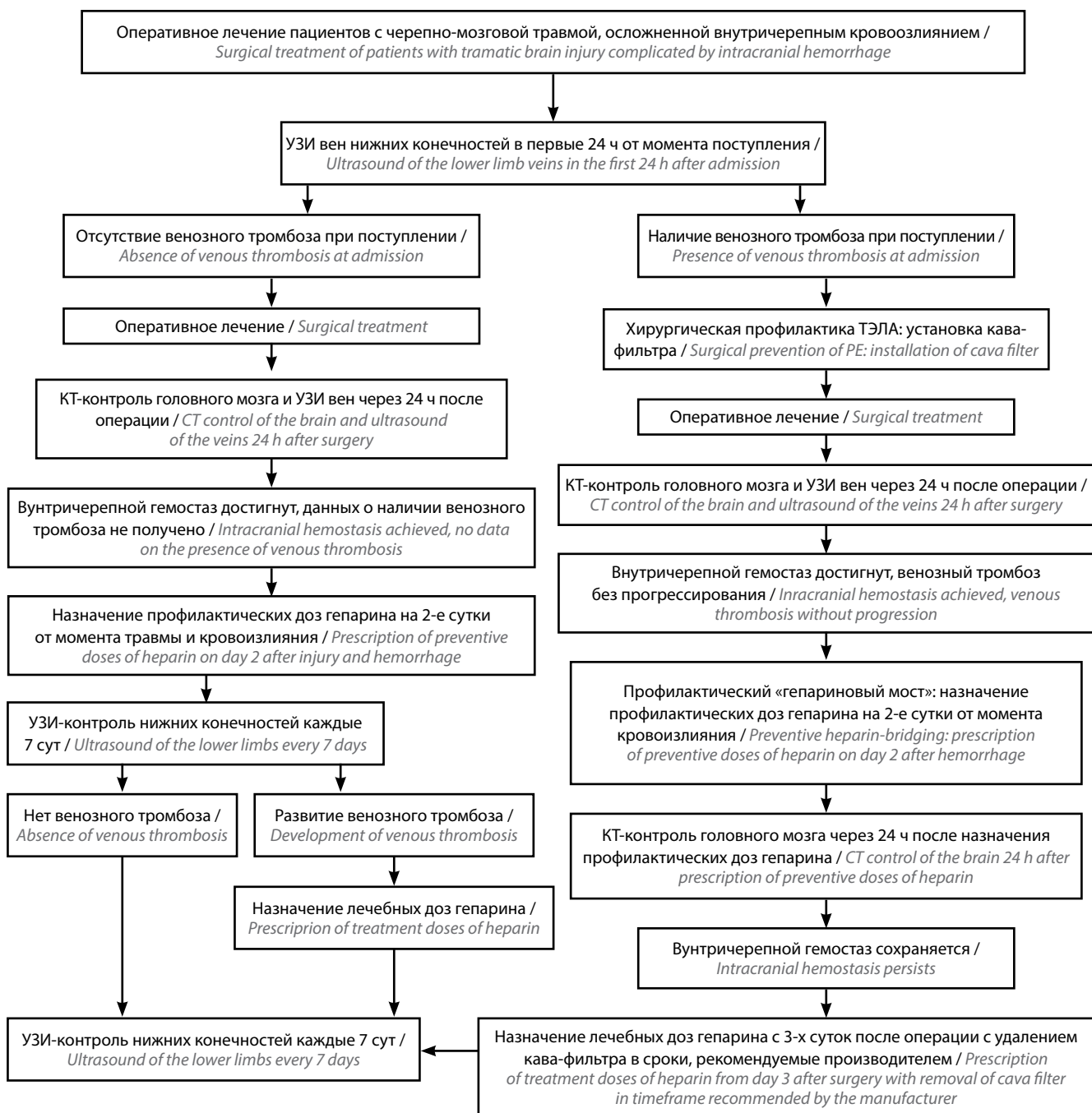


Рис. 2. Алгоритм профилактики и терапии венозных тромбозмических осложнений у пациентов с черепно-мозговой травмой при оперативном лечении. УЗИ – ультразвуковое исследование; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КТ – компьютерная томография

Fig. 2. Algorithm of prevention and therapy of venous thromboembolic complications in patients with trauma brain injury under surgical treatment. PE – pulmonary embolism; CT – computed tomography

пожилого и старческого возраста, значимо влияет на объем ВЧГ при ЧМТ и показатели летальности [3]. В нашей работе только 2 (2,7 %) из 73 пациентов получали препараты этой группы до ЧМТ: 1 пациент с травматическим субарахноидальным кровоизлиянием и 1 – с острой субдуральной гематомой объемом 30 мл. Оба больных скончались от последствий травматической болезни головного мозга.

Значительная частота выявления венозных тромбозов при ЧМТ в проведенном нами исследовании (30,1 %), на наш взгляд, во многом обусловлена ежедневным, а в случае оперативного вмешательства – обязательным проведением УЗИ на 1-е сутки после операции. Естественно, что при клиническом подозрении на венозный тромбоз или ТЭЛА весь комплекс необходимых инструментальных исследований (УЗИ,

эхокардиография или КТ-пульмоноангиография) выполняли сразу после развития соответствующих симптомов. Также благодаря обязательному проведению УЗИ каждые 7 сут асимптомные тромбозы в глубоких венах голени оказались своевременно диагностированными и, соответственно, вовремя были назначены лечебные дозы НМГ. На наш взгляд, это позволило избежать прогрессирования венозного тромбоза и развития фатальной ТЭЛА (нефатальная ТЭЛА имела место у 1 (1,4 %) пациента в исследованной группе), которая является одной из признанных и частых причин летального исхода при ЧМТ [13, 17].

На рис. 1 и 2 представлены алгоритмы, применяемые в клинике для профилактики и терапии ВТЭО у пациентов при консервативном и оперативном лечении ЧМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследуемой группе венозный тромбоз развился у каждого 3-го пациента с изолиро-

ванной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ (в 30,1 % случаев).

Благодаря регулярному еженедельному проведению УЗИ вен нижних конечностей у пациентов с ЧМТ были своевременно диагностированы асимптомные дистальные венозные тромбозы и вовремя назначены лечебные дозы антикоагулянтов, что позволило избежать развития фатальных тромбозомболических осложнений на данном этапе нашей работы.

Высокая частота ВТЭО при ЧМТ свидетельствует об актуальности данной проблемы и необходимости проведения масштабных исследований, которые помогут выявить оптимальные сроки начала и режимы медикаментозной профилактики указанных осложнений.

Данные мировой литературы подтверждают, что ранняя гепаринопрофилактика ВТЭО при ЧМТ не сопровождается значимым увеличением объема ВЧГ. Необходима разработка отечественных алгоритмов профилактики и лечения ВТЭО у пациентов с изолированной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бервицкий А.В., Гужин В.Э., Мойсак Г.И. и др. Тромбозомболические осложнения в нейрохирургии: решения на границе возможного и необходимого (обзор литературы). *Нейрохирургия* 2020;22(4):112–22. DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-4-112-122
- Bervitskiy A.V., Guzhin V.E., Moysak G.I. et al. Thromboembolic complications in neurosurgery: solutions at the boundaries of possible and necessary (review). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(4):112–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-4-112-122
- Meyer R.M., Larkin M.B., Szufliuta N.S. et al. Early venous thromboembolism chemoprophylaxis in combat-related penetrating brain injury. *J Neurosurg* 2017;126(4):1047–55. DOI: 10.3171/2016.4.JNS1610
- Ng I.C., Barnes C., Biswas S. et al. When is it safe to resume anticoagulation in traumatic brain injury? *Curr Opin Anaesthesiol* 2022;35(2):166–71. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001117
- Rivas L., Vella M., Ju T. et al. Early chemoprophylaxis against venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am Surg* 2022;88(2):187–93. DOI: 10.1177/0003134820983171
- Сенько И.В., Крылов В.В., Дашьян В.Г., Григорьев И.В. Хирургическое лечение дистальных аневризм головного мозга. *Нейрохирургия* 2022;24(3):12–22. DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-3-12-22
- Senko I.V., Krylov V.V., Dashyan V.G., Grigoriev I.V. Surgical treatment of distal cerebral aneurysms. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2022;24(3):12–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-3-12-22
- Хрипун А.И., Прямиков А.Б., Миронков А.Б. и др. Венозные тромбозомболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2021;121(8–2):41–6. DOI: 10.17116/jnevro202112108241
- Khripun A.I., Pryamikov A.B., Mironkov A.B. et al. Venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(8–2):41–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112108241
- Khaldi A., Helo N., Schneck M.J., Oritano T.C. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg* 2011;114(1):40–6. DOI: 10.3171/2010.8.JNS10332
- Месхия Н.Ш. Опыт хирургического лечения пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия* 2022;24(1):45–54. DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-1-45-54
- Meskhia N.Sh. Experience of surgical treatment of patients with severe traumatic brain injury. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2022;24(1):45–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-1-45-54
- Byrne J.P., Witiw C.D., Schuster J.M. et al. Association of venous thromboembolism prophylaxis after neurosurgical intervention for traumatic brain injury with thromboembolic complications, repeated neurosurgery, and mortality. *JAMA Surg* 2022;157(3):e215794. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5794
- Hubbard W.B., Dong J.-F., Cruz M.A., Rumbaut R.E. Links between thrombosis and inflammation in traumatic brain injury. *Thromb Res* 2021;198:62–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.10.041
- Taylor A., Martinez-Quinones P., Huang E. et al. Effective use of weight-based enoxaparin for deep vein thrombosis chemoprophylaxis in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg* 2022;223(1):146–50. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.07.030
- Hachem L.D., Mansouri A., Scales D.C. et al. Anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism following severe traumatic brain injury: a prospective observational study and systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;175:68–73. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.09.032
- Seifi A., Dengler B., Martinez P., Godoy D.A. Pulmonary embolism in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 2018;57:46–50. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.08.042
- Silva V.T., Iglesias R., Paiva W.S. et al. Deep vein thrombosis prophylaxis in patients with traumatic brain injury. *Acta Med Port* 2015;28(2):250–5. DOI: 10.20344/amp.5470
- Scudday T., Brasel K., Webb T. et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2011;213(1):148–53; discussion 153–4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.027

16. Al-Mufti F., Mayer S.A. Neurocritical care of acute subdural hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2017;28(2):267–8. DOI: 10.1016/j.neu.2016.11.009
17. Foreman P.M., Schmalz P.G., Griessenauer C.J. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in traumatic brain injury: a review and evidence-based protocol. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:109–16. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.05.017
18. Mesa Galan L.A., Egea-Guerrero J.J., Quintana Diaz M., Vilches-Arenas A. The effectiveness and safety of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in patients with moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81(3):567–74. DOI: 10.1097/TA.0000000000001134
19. Бerviцкий А.В., Гужин В.Э., Мойсак Г.И. и др. Результаты раннего назначения низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбозных осложнений после удаления опухолей головного мозга. *Нейрохирургия* 2021;23(3):30–8. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-3-30-38
20. Bervitskiy A.V., Guzhin V.E., Moysak G.I. et al. Results of early administration of low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after removal of brain tumors. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(3):30–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-3-30-38
21. Хрипун А.И., Прямиков А.Д., МIRONKOV А.Б. и др. Венозные тромбозные осложнения у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием на фоне разрыва артериальной аневризмы головного мозга. *Флебология* 2022;16(4):289–95. DOI: 10.17116/flebo202216041289
22. Khripun A.I., Pryamikov A.D., Mironkov A.B. et al. Venous thromboembolic complications in patients with subarachnoid hemorrhage following cerebral aneurysm rupture. *Flebologiya = Phlebology* 2022;16(4):289–95. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202216041289
23. Du M., Zhang Q.H., Tang R. et al. Prognostic significance of plasma insulin level for deep venous thrombosis in patients with severe traumatic brain injury in critical care. *Neurocrit Care* 2023;38(2):263–78. DOI: 10.1007/s12028-022-01588-y
24. Huijben J.A., Pisica D., Ceyisakar I. et al. Pharmaceutical venous thrombosis prophylaxis in critically ill traumatic brain injury patients. *Neurotrauma Rep* 2022;2(1):4–14. DOI: 10.1089/neur.2021.0037
25. Yang T., Wei G., Zhu C., Pan A. [Incidence and risk factor analysis of deep venous thrombosis in patients with severe traumatic brain injury (In Chinese)]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2019;31(2):182–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.012
26. Abdel-Aziz H., Dunham C.M., Malik R.J., Hileman B.M. Timing for deep vein thrombosis chemoprophylaxis in traumatic brain injury: an evidence-based review. *Crit Care* 2015;19(1):96. DOI: 10.1186/s13054-015-0814-z
27. Minshall C.T., Eriksson E.A., Leon S.M. et al. Safety and efficacy of heparin or enoxaparin prophylaxis in blunt trauma patients with a head abbreviated injury severity score >2. *J Trauma* 2011;71(2):396–9; discussion 399–400. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822734c9
28. Byrne J.P., Mason S.A., Gomez D. et al. Timing of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis in severe traumatic brain injury: a propensity-matched cohort study. *J Am Coll Surg* 2016;223(4):621–31. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.06.382
29. Jamous M.A. The Safety of early thromboembolic prophylaxis in closed traumatic intracranial hemorrhage. *Open Access Emerg Med* 2020;14(12):81–5. DOI: 10.2147/OAEM.S239881
30. Benjamin E., Recinos G., Aiolfi A. et al. Pharmacological thromboembolic prophylaxis in traumatic brain injuries: low molecular weight heparin is superior to unfractionated heparin. *Ann Surg* 2017;266(3):463–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002359
31. Dudley R.R., Aziz I., Bonnici A. et al. Early venous thromboembolic event prophylaxis in traumatic brain injury with low-molecular-weight heparin: risks and benefits. *J Neurotrauma* 2010;27(12):2165–72. DOI: 10.1089/neu.2010.1366
32. Skrifvars M.B., Bailey M., Presneill J. et al. Venous thromboembolic events in critically ill traumatic brain injury patients. *Intensive Care Med* 2017;43(3):419–28. DOI: 10.1007/s00134-016-4655-2
33. Moore M., Goldin Y., Patel H., Greenwald B.D. Low vitamin D level is associated with acute deep venous thrombosis in patients with traumatic brain injury. *Brain Sci* 2021;11(7):849. DOI: 10.3390/brainsci11070849

Вклад авторов

А.И. Хрипун: разработка концепции и дизайна исследования, внесение принципиальных изменений, утверждение окончательного варианта статьи;
 А.Д. Прямиков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов, написание текста статьи;
 С.А. Асратян: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, внесение принципиальных изменений;
 М.В. Белков: написание текста статьи, внесение принципиальных изменений;
 А.Б. МIRONKOV, В.С. Сурияхин: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
 П.С. Есипов, А.Л. Красников, А.А. Чуркин: сбор и обработка материала.

Authors' contribution

A.I. Khripun: conception and design of the study, making fundamental changes, approval of the final version of the article;
 A.D. Pryamikov: conception and design of the study, data collection and processing, statistical processing of results, article writing;
 S.A. Asratyan: concept and design of the study, article writing, making fundamental changes;
 M.V. Belkov: article writing, making fundamental changes;
 A.B. Mironkov, V.S. Suryakhin: data collection and processing, article writing;
 P.S. Esipov, A.L. Krasnikov, A.A. Churkin: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Хрипун / A.I. Khripun: <https://orcid.org/0000-0001-7669-0835>
 А.Д. Прямиков / A.D. Pryamikov: <https://orcid.org/0000-0002-4202-7549>
 С.А. Асратян / S.A. Asratyan: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>
 М.В. Белков / M.V. Belkov: <https://orcid.org/0000-0001-8196-4458>
 А.Б. МIRONKOV / A.B. Mironkov: <https://orcid.org/0000-0003-0951-908X>
 В.С. Сурияхин / V.S. Suryakhin: <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>
 П.С. Есипов / P.S. Esipov: <http://orcid.org/0000-0001-9782-6893>
 А.Л. Красников / A.L. Krasnikov: <https://orcid.org/0000-0003-3932-7812>
 А.А. Чуркин / A.A. Churkin: <https://orcid.org/0000-0001-7228-0927>

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

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