# ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В НЕЙРОХИРУРГИИ: РЕШЕНИЯ НА ГРАНИЦЕ ВОЗМОЖНОГО И НЕОБХОДИМОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

# А.В. Бервицкий<sup>1-3</sup>, В.Э. Гужин<sup>1</sup>, Г.И. Мойсак<sup>1,4</sup>, В.Я. Бабченко<sup>4</sup>, Д.А. Рзаев<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева» Сибирского отделения Российской академии наук; Россия, 630090 Новосибирск, просп. Лаврентьева, 15;

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

Контакты: Анатолий Владимирович Бервицкий a\_bervitskiy@neuronsk.ru

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — актуальная проблема всех хирургических специальностей, и нейрохирургия не стала исключением. Данные о частоте послеоперационного тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии варьируют в широком диапазоне: от 0 до 34 % и от 0 до 3,8 % соответственно. По некоторым оценкам, ВТЭО стоят на 2-м месте среди причин летальных исходов после нейрохирургических операций, что делает изучение данной проблемы крайне важным для улучшения качества медицинской помощи. Обзор обобщает данные современной научной литературы о частоте ВТЭО, а также о патогенезе, стратификации риска и методах профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, профилактика

**Для цитирования:** Бервицкий А.В., Гужин В.Э., Мойсак Г.И. и др. Тромбоэмболические 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



# Thromboembolic complications in neurosurgery: solutions at the boundaries of possible and necessary (review)

A.V. Bervitskiy<sup>1-3</sup>, V.E. Guzhin<sup>1</sup>, G.I. Moisak<sup>1,4</sup>, V.Ya. Babchenko<sup>4</sup>, D.A. Rzaev<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Federal Neurosurgical Center (Novosibirsk), Ministry of Health of Russia; 132/1 Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; 
<sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — branch of the Institute of Cytology and Genetics, 
Siberian branch of Russian Academy of Sciences; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia; 
<sup>3</sup>Lavrentyev Institute of Hydrodynamics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 15 Lavrentieva Ave., 
Novosibirsk 630090, Russia;

<sup>4</sup>Novosibirsk State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia

Venous thromboembolic complications (VTE) are an actual problem for all surgical specialties, and neurosurgery was no exception. Data on the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism vary over a wide range: from 0 to 34 % and from 0 to 3.8 %, respectively. According to some estimates, VTE are in second place among the causes of postoperative mortality in neurosurgery, which makes the study of this topic relevant and undoubtedly important for improving the quality of care for patients. The article provides an overview of modern scientific literature, relevant data on the frequency of occurrence of VTE. The issues of pathogenesis, risk stratification and methods for the prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism are highlighted.

Key words: complications, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, prevention

For citation: Bervitskiy A.V., Guzhin V.E., Moisak 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.).

## ВВЕДЕНИЕ

Под венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) подразумеваются тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Эти осложнения могут существенно ухудшать исходы лечения и приводить к летальному исходу даже при безупречно выполненном оперативном вмешательстве. По данным ряда авторов, ТЭЛА встречается в послеоперационном периоде нейрохирургических вмешательств с частотой до 5 % и становится причиной смерти в 9–50 % случаев [1–3]. Прогнозирование, профилактика и лечение ВТЭО давно считается актуальной проблемой многих специальностей, особенно хирургических. Применительно же к нейрохирургии эта проблема стала обсуждаться в 70-е годы XX в. [4, 5].

В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений группе нейрохирургических больных посвящен 1 абзац, и эта информация не охватывает всю специфику профилактики ВТЭО в нейрохирургии [6]. Таким образом, по сей день не разработаны специальные алгоритмы стратификации риска и профилактики ВТЭО у нейрохирургических больных, хотя такие алгоритмы уже существуют, к примеру, в ортопедии, онкологии, акушерстве и гинекологии и т.д.

Профилактические и лечебные меры, направленные на борьбу с ВТЭО, включают применение механических методов (ношение компрессионного трикотажа, использование перемежающейся пневмокомпрессии (ППК)) и медикаментозную профилактику (низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и нефракционированным гепарином (НФГ)). Именно применение антикоагулянтов представляет основную сложность при профилактике ВТЭО у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями, поскольку в послеоперационном периоде у них нередко высок риск геморрагических осложнений. В настоящем обзоре обобщены данные научной литературы об оценке риска развития ВТЭО, эффективности методов профилактики и безопасности применения антикоагулянтов после нейрохирургических вмешательств.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно результатам эпидемиологических исследований частота ВТЭО в общей популяции составляет 1—2 % [7, 8]. Причем, по данным американского регистра Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), в 2007—2009 гг. в США ВТЭО развивались ежегодно приблизительно у 500 тыс. госпитализированных взрослых пациентов [9]. Частота же фатальных случаев ТЭЛА колеблется от 100 до 300 тыс. случаев в год [10]. После нейрохирургических вмешательств, по результатам метаанализа N.R. Khan и соавт., включа-

ющего данные 1232 пациентов, общая частота ВТЭО составила 17 % [3].

Необходимо упомянуть, что первые исследования ВТЭО в нейрохирургии были проведены в 70-х — начале 80-х годов. Тогда авторы для выявления ТГВ у пациентов после различных нейрохирургических операций применяли тест с радиоактивным фибриногеном. В этих рандомизированных исследованиях частота ТГВ в контрольных группах составила от 19 до 50 % [4, 5, 11, 12].

В обзоре Р. Mark и соавт. приведены результаты аутопсии 101 пациента, умершего после нейрохирургического вмешательства. ТЭЛА была подтверждена в 25 % случаев и оказалась основной причиной смерти у 50 % пациентов [13].

Немного позднее, в 90-х годах, были выполнены исследования с применением венографии. Частота развития ТГВ в этих исследованиях варьировала от 24 до 33 % [14, 15]. В исследовании G. Agnelli и соавт. ВТЭО развились у каждого 3-го пациента, оперированного по поводу опухолей головного или спинного мозга, даже при использовании компрессионных чулок [15].

За последние несколько лет (с 2016 по 2018 г.) опубликован целый ряд работ, посвященных проблеме ВТЭО в нейрохирургии и основанных на данных американского многоцентрового регистра National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP). В эти исследования включено внушительное число нейрохирургических больных — от 7 376 до 32 695. При этом частота развития ВТЭО варьирует от 1,1 до 3,5 % [16–19]. Однако необходимо отметить, что в NSQIP регистрируются те случаи венозного тромбоза, который развился в течение 30 дней после первичного хирургического вмешательства, подтвержден по данным ультразвукового исследования (УЗИ), венографии, компьютерной томографии (КТ) или любого другого исследования, в том числе аутопсии, а также потребовал назначения антикоагулянтной терапии или имплантации кавафильтра.

В то же время имеется целый ряд сообщений с альтернативными данными. Т. R. Smith и соавт. в одноцентровом когортном исследовании оценили частоту развития ВТЭО у пациентов с глиомами высокой степени анаплазии (high-grade) за 10-летний период на основании данных УЗИ вен нижних конечностей и КТ легочных артерий. Из 336 пациентов ВТЭО развились у 53 (15,7 %) пациентов. Причем в данном исследовании не проводился рутинный скрининг ВТЭО, выполнено обследование только пациентов с симптомами ТГВ или ТЭЛА [20]. M. Natsumeda и соавт. диагностировали ВТЭО в периоперационном периоде у 24 (26,1 %) из 92 пациентов, у которых выполнено вмешательство на головном мозге (для диагностики применялись УЗИ вен нижних конечностей и КТ). Статья так и называется: «Высокая частота тромбоза глубоких вен нижних

Таблица 1. Научные работы по проблеме венозных тромбозмболических осложнений у нейрохирургических пациентов за последние 20 лет Table 1. Research articles on venous thromboembolism complications in neurosurgical patients published in the last 20 years

		Тип		ninon on on n	<b>Методы диагностики</b> Diagnosis method	<b>Гагностики</b> s method	Hacrora, % Brequency, %	<b>a, %</b> cy, %
Abrop Author	Год Уеаг	иссле- дования Ѕtudy type	Нозология Nosology	FINCTION HAUPT CHTOB Number of patients	тромбоза глубоких вен нижних конечностей ожег емператива	тромбоэмболии легочной артерии римовану тистроетройский	тромбоза глубоких вен нижних конеч- ностей помен выпечательного	тромбоэмболии легочной артерии птоплосить
S. Constantini u coabr. [23] S. Constantini et al. [23]	2001	<b>PKM</b> RCT	Опухоли головного мозга Brain tumors	103	<b>KO</b> CE	I	3,9	I
S.Z. Goldhaber u coabr. [24] S.Z. Goldhaber et al. [24]	2002	PKM RCT	Опухоли головного мозга Brain tumors	150	<b>УЗИ</b> US	<b>KT</b> CT	9,3	0,0
R.L. MacDonald n coabr. [25] R.L. MacDonald et al. [25]	2003	PKИ RCT	Плановая краниотомия Planned craniotomy	100	<b>КО, УЗИ, венография</b> СЕ, US, venography	Спирометрия, КТ, КТ легочных артерий Spirometry, СТ, СТ pulmonary angiography	2,0	0,0
M. Kurtoglu n coabr. [26] M. Kurtoglu et al. [26]	2004	<b>PKM</b> RCT	Черепно-мозговая травма, позвоночно-спинномозговая травма Head injury, spinal injury	120	<b>УЗИ</b> US	<b>KT</b> CT	5,8	5,0
N.E. Epstein [27]	2005	Koropr- Hoe Cohort	Дегенеративно-листрофиче- ское заболевание шейного отдела позвоночника Degenerative cervical spine disorders	200	<b>KO, УЗИ</b> CE, US	<b>KT</b> CT	4	1,5
N.E. Epstein [28]	2006	Koropr- Hoe Cohort	Дегенеративно-дистрофиче- ское заболевание поясничного отдела позвоночника Degenerative lumbar spine disorders	139	<b>KO, УЗИ</b> CE, US	<b>KT</b> CT	2,8	0,7
T.R. Smith u coabr. [20] T.R. Smith et al. [20]	2014	Koropr- Hoe Cohort	Опухоли головного мозга Brain tumors	336	<b>УЗИ</b> US	KT легочных артерий CT pulmonary angiography	15,7	7
S. Hamidi, M. Riazi [29]	2015	<b>PKM</b> RCT	Плановая спинальная операция Planned spinal surgery	68	<b>KO, УЗИ</b> CE, US	I	3,3	ı
M. Natsumeda n coabr. [21] M. Natsumeda et al. [21]	2017	Koropr- Hoe Cohort	Опухоли головного мозга Brain tumors	92	<b>УЗИ, КТ</b> US, CT	I	26,1	ı
M.Y. Cheang n coabr. [22] M.Y. Cheang et al. [22]	2019	Koropr- Hoe Cohort	Плановая краниотомия плановая спинальная операция Planned craniotomy, planned spinal surgery	170	<b>УЗИ</b> US	KT легочных артерий CT pulmonary angiography	10,0	1,2
		٥	E	1 DIVIE	,			

 $\it {\it Примечание}$ .  $\it {\it KO}-$  клинический осмотр;  $\it {\it KT-}$  компьютерная томография;  $\it {\it FKM-}$  рандомизированное контролируемое исследование;  $\it {\it V3M-}$  ультразвуковое исследование. Note.  $\it {\it CE-clinical}$  examination;  $\it {\it CT-}$  computed tomography;  $\it {\it RCT-}$  randomized controlled trial;  $\it US-$  ultrasound.

конечностей в периоперационном периоде у нейрохирургических пациентов» [21]. М.У. Сheang и соавт. из Университетской клиники Сингапура провели исследование частоты ВТЭО после плановых нейрохирургических вмешательств за 2-летний период. Всем пациентам проводили УЗИ вен нижних конечностей на 3-и и 7-е сутки после операции. Из 170 пациентов ТГВ развился у 10 %, ТЭЛА — у 1,2 % [22].

При анализе опубликованных за последние 20 лет научных работ по проблеме ВТЭО у нейрохирургических пациентов бросается в глаза значительная разница в частоте ВТЭО в зависимости от дизайна исследования и метода диагностики ВТЭО (табл. 1). В исследованиях, основанных на данных многоцентрового регистра NSQIP, максимальная частота ВТЭО составляет лишь 3,5 % [16–19]. Вероятно, немалую роль здесь играет и тот факт, что критерием включения в группу ВТЭО было не только наличие тромбоза, но и назначение антикоагулянтной терапии или имплантация кавафильтра. В то же время в одноцентровых исследованиях, а также метаанализах цифры существенно выше — от 3 до 33 % [3, 14–16, 20–22].

Такие расхождения могут быть объяснены различиями в чувствительности и специфичности применяемых методов диагностики, в уровне настороженности нейрохирургов в отношении ВТЭО, частоте скрининга ВТЭО, интерпретации критериев наличия осложнения и, главное, отсутствием общепринятого алгоритма диагностики и профилактики ВТЭО.

Нельзя обойти вниманием и работу N. Agarwal и соавт., которые провели 2-летнее проспективное исследование эффективности разработанного ими алгоритма профилактики ВТЭО. В исследовании вошли все 11436 пациентов нейрохирургического профиля, прошедших лечение за 2 года. Общая частота ВТЭО оказалась беспрецедентно низкой: всего 70 (0,6 %) случаев, из них 28 случаев ТГВ и 42 случая ТЭЛА. Но необходимо отметить, что скрининг ТГВ с применением УЗИ и КТ проводили только у пациентов с высоким риском развития ВТЭО, а исследуемая группа была очень неоднородной: помимо спинальных и открытых краниальных операций, составивших большинство, у 11 % пациентов выполнено стереотаксическое радиохирургическое вмешательство, у 10 % — эндоваскулярное, а также в анализ были включены ликворошунтирующие операции, операции на периферических нервах и др. Наибольшая частота ВТЭО зарегистрирована у пациентов со спинальными деформациями (6,7 %), открытыми цереброваскулярными операциями (6,5 %), внутричерепными гематомами (3,2 %) и позвоночно-спинномозговой травмой (2,4 %) [30].

Приведенные данные свидетельствуют о неоднозначности оценок степени риска ВТЭО у нейрохирургических больных. Тем не менее все авторы едины во мнении, что проблема разработки методов объективной стратификации риска и надежной и безопасной профилактики ВТЭО у нейрохирургических больных является актуальной.

#### ФАКТОРЫ РИСКА

Патогенез и неспецифические факторы риска развития ВТЭО определены давно и хорошо известны. До сегодняшнего дня не потеряла актуальность классическая триада тромбообразования Вирхова:

- 1. Венозный стаз.
- 2. Повреждение эндотелия.
- 3. Гиперкоагуляция.

С течением времени классификация неспецифических факторов риска совершенствовалась и усложнялась, и на сегодняшний день наиболее полно представлена в версии J.A. Sewell и D.K. Payne (табл. 2) [31].

Тем не менее пациенты нейрохирургического профиля являют собой особую когорту в силу ряда особенностей течения заболеваний и оперативных вмешательств, отличающих их от пациентов других профилей.

Таким образом, в дополнение к общим факторам риска ВТЭО у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями можно выделить ряд специфических факторов риска.

Хорошо известно, что наличие злокачественных новообразований любой локализации повышает риск тромбоза и тромбоэмболии, что также характерно и для пациентов со злокачественными опухолями головного мозга [20, 32—37]. В подтверждение этого можно привести работу Р. D. Stein и соавт., которые сравнили частоту ВТЭО у пациентов со злокачественными образованиями различных органов. Пациенты с опухолями головного мозга оказались на 2-м месте по частоте развития ВТЭО, опередив пациентов с опухолями кроветворной ткани, желудка, печени и другими и уступив лишь пациентам с раком поджелудочной железы [36]. Это явление объясняют тем, что глиобластома продуцирует тканевый фактор тромбообразования и другие прокоагулянты [38, 39].

Большинство хирургических вмешательств на головном мозге и позвоночнике длятся достаточно долго и, соответственно, требуют продолжительного нахождения пациента на операционном столе в вынужденной позиции, что усиливает венозный стаз и повышает риск тромбообразования. Кроме того, длительное оперативное вмешательство приводит к повышенному выбросу факторов воспаления и окислительному стрессу, что, в свою очередь, способствует формированию тромбов [40]. Это явление описано в ряде работ [16, 41]. Наиболее полно этот вопрос освещен в статье K. Bekelis и соавт., которые, используя уже упомянутый регистр NSQIP, ретроспективно проанализировали все 94747 нейрохирургических вмешательств, проведенных с 2005 по 2012 г. В этой группе пациентов ВТЭО встретились 1358 раз, что составило около 1 %. При этом авторы установили, что при длительности

#### Таблица 2. Общие факторы риска развития тромбоэмболических осложнений (по J.A. Sewell и O.K. Payne, 1993) [31]

Table 2. General risk factors for thromboembolism complications (per J.A. Sewell & D.K. Payne, 1993) [31]

#### Венозный стаз:

Venous stasis:

- венозная патология нижних конечностей
- venous pathology of the lower extremities
- длительный постельный режим или иммобилизация
- long bed rest or immobilization
- застойная сердечная недостаточность
- congestive heart failure
- нарушения в двигательной сфере (параличи, парезы)
- motor function disorders (paralysis, paresis)
- длительные оперативные вмешательства (длительность анестезии >45 мин)

long surgical interventions (with anesthesia >45 min)

#### Повреждение интимы:

Intima damage:

- травма (особенно нижних конечностей, тазовой области, позвоночника и спинного мозга)
- injury (especially of the lower extremities, pelvic area, spine)
- предстоящие или перенесенные «большие» хирургические вмешательства (особенно при вовлечении нижних конечностей, брюшной полости и тазовой области)

future or previous surgical interventions (especially involving lower extremities, abdomen or pelvic area)

#### Гиперкоагуляция, выявленная до операции

Hypercoagulation identified prior to surgery

#### А. Первичная (так называемые тромбофилии):

- A. Primary (so-called thrombophilias):
- недостаточность антитромбина III antithrombin III deficiency
- недостаточность С-протеина C-protein deficiency
- недостаточность S-протеина
- S-protein deficiency
   мутация фактора V Лейдена
- factor V Leiden mutation
   мутация 2021ОА протромбина
- prothrombin 2021OA mutation
- дисфибриногенемия dysfibrinogenemia
- гипергомоцистеинемия hyperhomocysteinemia
- наличие антител к кардиолипину cardiolipin antibodies

#### Б. Вторичная:

Б. Secondary:

- опухоли
- fumors
- беременность (особенно в послеродовом периоде) pregnancy (especially in the postpartum period)
- использование оральных контрацептивов use of oral contraceptives
- нефротический синдром
  - nephrotic syndrome
- миелопролиферативный синдром
- myeloproliferative syndrome
- волчаночные антикоагулянты/антифосфолипидный синдром lupus anticoagulants/antiphospholipid syndrome
- химиотерапия в высоких дозах
- high-dose chemotherapy
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоз
- heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis
- ожирение
  - besity
- эндокринопатии (сахарный диабет)
- endocrine disorders (diabetes mellitus)
- возраст >40 лет
- age >40 years
- курение >35 сигарет в день smoking >35 cigarettes a day

операции >265 мин риск BTЭО более чем в 6 раз выше, нейрох

выше, чем при длительности 164—201 мин [41]. К важным специфическим факторам риска ВТЭО у нейрохирургических больных относят также неврологический дефицит (парезы, плегии) и угнетение сознания, длительное применение глюкокортикостероидов, особенно у пациентов с опухолями, инсульты, инфекции в области хирургического вмешательства, длительное нахождение в отделении анестезиологии и реанимации и др. (табл. 3) [17, 42—46].

чем при длительности <130 мин, и более чем в 3 раза

В научной литературе не встречаются данные о влиянии положения пациента на операционном столе на развитие ВТЭО. Положения на животе, на боку, сидя и другие также являются специфичными для

нейрохирургии и, вероятно, повышают риск развития ВТЭО, усиливая венозный стаз.

Предоперационная оценка факторов риска развития ВТЭО позволит на этапе госпитализации выделить группу высокого риска и в соответствии с этим скорректировать тактику ведения.

## МЕТОДЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА

При совокупной оценке факторов риска всех пациентов S. Chibbaro и соавт. выделили 3 уровня риска развития ВТЭО [48]:

1. Низкий уровень риска характерен для пациентов моложе 40 лет, у которых в анамнезе нет факторов риска и которым предстоит относительно небольшое вмешательство (до 60 мин).

#### Таблица 3. Специфические факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических больных [47]

Table 3. Specific risk factors of venous thromboembolism complications in neurosurgical patients [47]

## І. Нарушения в двигательной сфере:

#### I. Motor disorders:

• параличи и парезы (пара- и тетрапарезы) paralysis and paresis (para- and tetraparesis)

• нарушения статики и походки при опухолях задней черепной ямки gait and static equilibrium abnormalities in tumors of the posterior cranial fossa

• угнетение сознания oppression of consciousness

#### II. Гиповолемия:

#### II. Hypovolemia:

• дегидратация, гемоконцентрация вследствие нарушения питьевого режима dehydration, hemoconcentration due to disordered drinking regimen

• вынужденный постельный режим

forced bed rest

• дегидратация в результате применения диуретиков в терапии отека мозга или особых состояний (например, церебральный сольтеряющий синдром при субарахноидальном кровоизлиянии) dehydration due to diuretics use in cerebral edema therapy or special conditions (for example, cerebral salt-wasting syndrome in subarachnoid

hemorrhage)

# III. Высокая частота эндокринно-обменных нарушений при опухолях хиазмально-селлярной области

III. High frequency of endocrine and metabolic disorders in tumors of chiasm and sellar region

# IV. Нарушения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, специфические для нейрохирургических больных:

IV. Homeostasis shifts towards hypercoagulation specific for neurosurgical patients:

- массивная травма мозгового вещества с высвобождением тканевого тромбопластина, главным образом при черепномозговой травме (локальный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) massive injury of the brain matter with release of tissue thromboplastin, mainly in head injury (local disseminated intravascular coagulation
- локализация опухоли в гипоталамусе с нарушением нейрогенной регуляции гемостаза tumor localization in the hypothalamus affecting homeostasis regulation
- продукция опухолями активных в отношении системы гемостаза веществ tumor production of substances active towards the homeostasis system
- менингиомы (продуцируют фибринолитики, но после их удаления происходит быстрое изменение функции системы гемостаза противоположного характера)
- meningiomas (produce fibrinolytics but after their resection fast changes in homeostasis happen in the reverse direction)
- метастатические опухоли (в особенности при неудаленном или «неудалимом» первичном очаге) metastatic tumors (especially if the primary lesion wasn't or can't be resected)
- 2. Умеренный уровень риска констатируют у пациентов старше 40 лет, у которых в анамнезе есть факторы риска (ожирение, применение контрацептивов и т.д.) и которым предстоит длительное хирургическое вмешательство (1-4 ч).
- 3. Высокий уровень риска устанавливают, если у пациента в анамнезе имеется случай ВТЭО, курс радио- или химиотерапии, если у него установлены сердечные имплантаты, а также если планируется оперативное вмешательство длительностью >4 ч или резекция опухоли.

Существуют и другие подходы к собственно методу распределения пациентов по группам риска. Одним из методов стратификации риска развития ВТЭО является шкала J.A. Caprini [49]. Данная шкала активно используется не только в нейрохирургии, но и в других хирургических областях. Однако, как уже было сказано, больные нейрохирургического профиля имеют ряд принципиальных особенностей, которые не учтены в универсальной шкале J.A. Caprini. Кроме того, современная тенденция к индивидуализированному подходу также диктует необходимость отказа от универсальных шкал в пользу более узкоспециализированных.

В научной литературе описан ряд способов стратификации риска ВТЭО в нейрохирургии, например в работах К.Т. Kimmell, K.A. Walter [42] и Н. Algattas и соавт. [50]. Авторы выделили предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска. Количество факторов риска для каждого пациента суммировалось. В исследования были включены 10477 больных, отмечена прямая корреляция между частотой ВТЭО и летальностью с одной стороны и количеством факторов риска с другой, при этом заметный рост показателей наблюдался при наличии 4 и более факторов риска (табл. 4) [42, 50].

## МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Важнейшая задача на сегодняшний день — определение тактики, при которой будет достигнут максимальный профилактический эффект в отношении ВТЭО при минимальном риске геморрагических осложнений вследствие применения антикоагулянтов.

Наиболее доступным методом механической профилактики ВТЭО считается применение компрессионного трикотажа - специальных компрессионных чулок с градуированной компрессией. Механизм их

**Таблица 4.** Частота венозных тромбоэмболических осложнений и летальность в зависимости от количества факторов риска (по H. Algattas и K.T. Kimmell [42, 50])

Table 4. Frequency of venous thromboembolism complications and mortality depending on the number of risk factors (H. Algattas & K.T. Kimmel [42, 50])

Количество факторов риска <sup>†</sup> Number of risk factors <sup>†</sup>	<b>Частота осложнений, %</b> Frequency of complications, %			Леталь-
	Венозные тромбоэмболические Venous thromboembolism	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей Lower extremities deep vein thrombosis	Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary thromboembolism	ность, %* Mortality, %*
0	0*	0	0	0,2
1	0,7*	0,4*	0,3*	1,0
2	1,9*	1,1*	1,1	5,2
3	2,6	1,9	1,2	13,5
4	4,4*	3,3*	1,7	20,1
5	6,6*	4,9*	2,5*	19,3
6	9,6*	7,8*	2,1	16,5
>7	15,7*	13,7*	3,1*	24,3

<sup>\*</sup>Статистически значимые данные.

действия заключается в прямом сдавлении поверхностных вен нижних конечностей с целью повышения скорости кровотока по глубоким венам, что препятствует венозному стазу и, следовательно, тромбообразованию [51]. Эффективность компрессионного трикотажа хорошо изучена: его применение позволяет снизить риск развития ВТЭО более чем на 60 % по сравнению с плацебо [52—54].

Более сложным методом является аппаратная ППК нижних конечностей. В данном случае механизм профилактического действия является мультимодальным. При цикличном сжатии мягких тканей конечностей ускоряется отток венозной крови, прекращается стаз. Кроме того, напряжение сдвига эндотелиоцитов, возникающее при повышении скорости местного кровотока, приводит к выделению в кровь ингибитора фактора тканевого пути гемостаза (антитромботический эффект), тканевого активатора плазминогена (фибринолитический эффект) и оксида азота (сосудорасширяющий эффект) [55, 56]. Противопоказание к применению ППК — острый тромбоз нижних конечностей и флотирующие тромбы.

А. G. Тигріе и соавт. в рандомизированном исследовании разделили 239 пациентов нейрохирургического профиля на 3 группы: в 1-й применяли только компрессионные чулки, во 2-й — чулки и ППК, в контрольной группе профилактику не проводили. Методы механической профилактики позволили снизить частоту ВТЭО более чем в 2 раза по сравнению с отсутствием профилактики: 8,8 % в 1-й группе, 9,0 % во 2-й группе, 19,8 % в контрольной группе [57].

В своем систематическом обзоре R.J. Morris и соавт. сравнили 2 метода механической профилактики ТГВ по результатам 9 клинических исследований. Общая частота ТГВ составила 5,9 % при применении компрессионного трикотажа и 2,9 % — при ППК. Тем не менее из включенных в обзор исследований только в 3 показано статистически значимое превосходство ППК над компрессионным трикотажем [58].

S. Chibbaro и соавт. отмечают, что после включения в 2014 г. ППК в протокол профилактики ВТЭО у пациентов группы высокого риска частота развития ТГВ у пациентов нейрохирургического профиля снизилась с 2,3 до 0,8%, а ТЭЛА — с 0,9 до 0,18% [48].

<sup>†</sup>Факторы риска: предоперационные: искусственная вентиляция легких, экстренная операция, индекс массы тела >30 кг/м², возраст >60 лет, применение стероидов, опухоль головного мозга, негроидная раса, зависимый статус, нарушения чувствительности, количество предоперационных койко-дней >4; интраоперационные: риск по шкале Американского общества анестезиологов IV—V; послеоперационные: искусственная вентиляция легких >48 ч, инфекция, повторная операция. \*Statistically significant data.

<sup>†</sup>Risk factors: preoperative: artificial respiration, emergency surgery, body mass index  $>30 \text{ kg/m}^2$ , age >60 years, steroid use, brain tumor, black race, dependent status, sensitivity abnormalities, number of preoperative bed-days >4; intraoperative: American Society of Anaesthetists scale risk of 4–5; postoperative: artificial respiration >48 hours, infection, repeat surgery.

Существуют публикации, доказывающие равную эффективность ППК и применения гепаринов в профилактике ВТЭО у пациентов с высоким хирургическим риском и у пациентов, находящихся в реанимации [59, 60]. Эти данные позволяют обосновать замену гепаринопрофилактики на ППК у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений без снижения эффективности профилактики.

Поскольку ключевую роль в патогенезе ВТЭО играет венозный стаз в нижних конечностях, ранняя активизация пациентов также служит мощным профилактическим методом ВТЭО и, соответственно, может быть отнесена к механическим методам профилактики [61–63].

Очевидно, что ввиду практически полного отсутствия противопоказаний использование механических методов должно быть базовой мерой профилактики ВТЭО у всех пациентов нейрохирургическиого профиля. А в тех случаях, когда это возможно (при низком или умеренном риске геморрагических осложнений), комплекс профилактических мер может быть дополнен антикоагулянтной терапией с целью более выраженного снижения риска ВТЭО.

По данным метаанализа, включающего 25 исследований эффективности разных способов профилактики: только механической, только медикаментозной и комбинированной (чулки/ППК + НМГ/НФГ), Р. Zareba и соавт. заключили, что наибольшую профилактическую эффективность демонстрирует именно комбинированный подход [64].

В метаанализе М. G. Hamilton и соавт. подтверждена эффективность комбинированной профилактики и приведен прогностический расчет: на каждую тысячу пациентов, у которых проведена операция на головном мозге и профилактика с применением гепарина, будет предотвращен 91 случай ВТЭО [65]. В своем метаанализе N. R. Khan и соавт. описали относительное снижение риска ВТЭО на 42 % при применении комбинированной профилактики [3]. Эти данные соотносятся с выводами и ряда других метанализов и систематических обзоров, посвященных проблеме [17, 66–68].

Особняком стоит еще один метод профилактики ВТЭО — нейромышечная стимуляция. Это стимуляция определенных мышечных групп или нервов электрическими импульсами с помощью электродов, размещенных на коже, чтобы вызвать непроизвольное сокращение мышц. Число публикаций, посвященных оценке эффективности данного метода, невелико. Результаты исследований обобщены в систематическом обзоре S. Hajibandeh и соавт., которые пришли к выводу, что нейромышечная стимуляция обладает большей эффективностью по сравнению с плацебо, но уступает медикаментозной профилактике. Однако метод обладает слабой доказательной базой и нуждается в дальнейшем изучении [69, 70].

Геморрагические осложнения в нейрохирургии могут иметь драматические последствия — это важная отличительная черта нейрохирургии. Именно опасность кровоизлияний на фоне приема антикоагулянтов нередко останавливает нейрохирургов от назначения полноценной комбинированной профилактики. Таким образом, поиск доказательств безопасности антикоагулянтов представляется важнейшей задачей. Изучению этого вопроса посвящен ряд научных работ, и мнения авторов разделились.

В метаанализе X. Wang и соавт. сделан вывод о том, что применение антикоагулянтов снижает риск развития ВТЭО, но в то же время повышает риск геморрагических осложнений, тем не менее отмечено, что гепаринопрофилактика не оказывает влияния на общую летальность [67]. М.G. Hamilton и соавт. также указывают на увеличение частоты геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов, однако в работе не указана статистическая значимость [65]. В метаанализе H. Algattas и соавт. также констатировано повышение риска геморрагических осложнений на фоне гепаринопрофилактики, при этом авторы отмечают, что применение НФГ оказалось более безопасным по сравнению с НМГ [43]. Однако в работе М. Macki и соавт. при сравнении результатов применения НМГ и НФГ различия ни в эффективности профилактики, ни в безопасности выявлены не были [71].

Другие данные приведены в работе N. R. Khan и соавт.: не установлены статистически значимые различия между группой медикаментозной профилактики и контрольной группой в частоте значимых внутричерепных кровоизлияний (2,7 и 1,6 % соответственно), значимых внечерепных кровотечений (0,6 и 0,8 %) и «малых» геморрагических осложнений (3,6 и 2,6 %). Таким образом, авторы сделали заключение об эффективности и безопасности комбинированной профилактики [3]. В моноцентровом исследовании S. Chibbaro и соавт., включающем более 7 тыс. пациентов, не было выявлено повышения риска геморрагических осложнений на фоне применения НМГ [48].

Несмотря на противоречивость данных о безопасности антикоагулянтов, большинство авторов считают, что польза от их применения превосходит риск геморрагических осложнений. По усредненным показателям, применение комбинированной профилактики у 1 тыс. пациентов нейрохирургического профиля позволяет предотвратить около 90 случаев ВТЭО, при этом только у 7 из этих пациентов могут развиться геморрагические осложнения [65].

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения представляют собой серьезный фактор, влияющий на исходы и летальность в нейрохирургии. В арсенале нейрохирургов имеется ряд методов предотвращения этих

осложнений, включая раннее выявление пациентов группы высокого риска. Благодаря практически полному отсутствию противопоказаний механические методы профилактики ВТЭО могут применяться у всех пациентов как базисная мера и дополняться медикаментозными методами для повышения эффективности тогда, когда это возможно, с учетом риска геморрагических осложнений. Нейрохирурги должны быть

информированы о риске развития ВТЭО и геморрагических осложнений у своих пациентов при применении антикоагулянтов. Оценка этих рисков и принятие решения о необходимости терапии остаются задачами нейрохирургов. Очевидно, проблема ВТЭО и их профилактики далека от решения, и дальнейшие исследования должны быть посвящены разработке оптимальных профилактических алгоритмов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hamilton M.G., Hull R.D., Pineo G.F. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. Neurosurgery 1994;34(2):280–96. DOI: 10.1227/00006123-199402000-00012.
- Patel A.P., Koltz M.T., Sansur C.A. et al. An analysis of deep vein thrombosis in 1277 consecutive neurosurgical patients undergoing routine weekly ultrasonography. J Neurosurg 2013;118(3):505–9. DOI: 10.3171/2012.11.JNS121243.
- 3. 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.
- Joffe S.N. Incidence of post-operative deep vein thrombosis in neurosurgical patients. J Neurosurg 1975;42:201–3. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1983. tb00581.x.
- Cerrato D., Ariano C., Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. J Neurosurg 1978;49(3):378–81. DOI: 10.3171/jns.1978.49.3.0378.
- 6. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология 2015;(4-2):1-52. [Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kiriyenko A.I. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Flebologiya = Phlebology 2015;(4-2):1-52. (In Russ.)].
- 7. Fowkes F.J.I., Price J.F., Fowkes F.G.R. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25(1):1–5.

  DOI: 10.1053/ejvs.2002.1778.
- Saha P., Humphries J., Modarai B. et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31(3):506–12. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213405.
- 9. Yusuf H.R., Tsai J., Atrash H.K. et al. Venous thromboembolism in adult hospitalizations — United States,

- 2007–2009. Morb Mortal Wkly Rep 2012;61(22):401–4.
- Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358(10):1037.
   DOI: 10.1056/NEJMra072753.
- 11. Turpie A.G., Gallus A., Beattie W.S., Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. Neurology 1977;27(5):435–8. DOI: 10.1212/wnl.27.5.435.
- Skillman J.J., Collins R.E., Coe N.P. et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. Surgery 1978;83(3):354–8.
- 13. Mark P., Horst H.M., Diaz F.G. Neurosurgical patients: at high risk for pulmonary emboli. Surg Forum 1986;37:522–3.
- Nurmohamed M.T., Van Riel A.M., Henkens C.M.A. 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: 10.1055/s-0038-1650250.
- Agnelli G., Piovella F., Buoncristiani P. et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med 1998;339(2):80–5. DOI: 10.1056/NEJM199807093390204.
- Cote D.J., Dubois H.M., Karhade A.V., Smith T.R. Venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for brain tumors: a U.S. nationwide analysis. Semin Thromb Hemost. 2016;42(8):870–6. DOI: 10.1055/s-0036-1592306.
- Piper K., Algattas H., DeAndrea-Lazarus I.A. et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. J Neurosurg Spine 2017;26(1):90–6.
   DOI: 10.3171/2016.6.SPINE1656.
- Goel N.J., Mallela A.N., Agarwal P. et al. Complications predicting perioperative mortality in patients undergoing elective craniotomy: a population-based study. World Neurosurg 2018;118:e195–205. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.06.153.
- Senders J.T., Goldhaber N.H., Cote D.J. et al. Venous thromboembolism and intra-

- cranial 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.
- Smith T.R., Lall R.R., Graham R.B. et al. Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10-year period. J Neurooncol 2014;120(2):347-52. DOI: 10.1007/s11060-014-1557-4.
- 21. 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(2018):e103–12. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.12.139.
- Cheang M.Y., Yeo T.T., Chou N. et al. Is anticoagulation for venous thromboembolism safe for Asian elective neurosurgical patients? A single centre study. ANZ J Surg 2019;89(7):919–24. DOI: 10.1111/ans.15337.
- Constantini S., Kanner A., Friedman A. et al. Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study. J Neurosurg 2001;94(6):918–21.
   DOI: 10.3171/jns.2001.94.6.0918.
- 24. 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.
- 25. Macdonald R.L., Amidei C., Baron J. et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin *versus* intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. Surg Neurol 2003;59(5):363–72. DOI: 10.1016/s0090-3019(03)00111-3.
- Kurtoglu M., Yanar H., Bilsel Y. et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices *versus* low molecular weight heparin. World J Surg 2004;28(8):807–11.
   DOI: 10.1007/s00268-004-7295-6.
- Epstein N.E. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against

- deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30(22): 2538–43. DOI: 10.1097/01.brs.0000186318. 80139.40.
- Epstein N.E. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions. J Spinal Disord Tech 2006;19(1):28–31. DOI: 10.1097/01. bsd.0000173454.71657.02.
- 29. Hamidi S., Riazi M. Incidence of venous thromboembolic complications in instrumental spinal surgeries with preoperative chemoprophylaxis. J Korean Neurosurg Soc 2015;57(2):114–8. DOI: 10.3340/jkns.2015.57.2.114.
- 30. Agarwal N., Zenonos G.A., Agarwal P. et al. Risk-to-benefit ratio of venous thromboembolism prophylaxis for neurosurgical procedures at a quaternary referral center. Clin Neurosurg 2019;84(2):355–61. DOI: 10.1093/neuros/nyy035.
- 31. Sewell J.A., Payne D.K. Venous thromboembolism. In: Bone's Atlas of pulmonary & critical care medicine. 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Pp. 245–258.
- 32. Marras L.C., Geerts W.H., Perry J.R. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. Cancer 2000;89(3):640–6. DOI: 10.1002/1097-0142(20000801)89: 3<640::AID-CNCR20>3.0.CO;2-E.
- Walsh D.C., Kakkar A.K. Thromboembolism in brain tumors. Curr Opin Pulm Med 2001;7(5):326–31.
   DOI: 10.1097/00063198-200109000-00013.
- 34. Smith S.F., Simpson J.M., Sekhon L.H.S. Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgical oncology: review of 2779 admissions over a 9-year period. Neurosurg Focus 2004;17(4):E4. DOI: 10.3171/foc.2004.17.4.4.
- 35. Semrad T.J., O'Donnell R., Wun T. et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. J Neurosurg 2007;106(4):601–8. DOI: 10.3171/jns.2007.106.4.601.
- 36. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med 2006;119(1):60–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.058.
- Sørensen H.T., Mellemkjær L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism.
   N Engl J Med 2000;343(25):1846–50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504.
- Perry J.R. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. Neuro Oncol 2012;14 Suppl 4:iv73–80.
   DOI: 10.1093/neuonc/nos197.
- 39. Sartori M.T., Della Puppa A., Ballin A. et al. Prothrombotic state in glioblastoma

- multiforme: an evaluation of the procoagulant activity of circulating microparticles. J Neurooncol 2011;104(1):225–31. DOI: 10.1007/s11060-010-0462-8.
- Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(3):387–91.
   DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.162289.
- Bekelis K., Labropoulos N., Coy S. et al. Risk of venous thromboembolism and operative duration in patients undergoing neurosurgical procedures. Clin Neurosurg 2017;80(5):787–92. DOI: 10.1093/neuros/nyw129.
- Kimmell K.T., Walter K.A. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for neoplastic disease. J Neurooncol 2014;120(3):567–73. DOI: 10.1007/s11060-014-1587-y.
- 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.
- 44. Kimmell K.T., Jahromi B.S. Clinical factors associated with venous thromboembolism risk in patients undergoing craniotomy. 2015;122:1004–11. DOI: 10.3171/2014.10.JNS14632.
- 45. Rolston J.D., Han S.J., Bloch O., Parsa A.T. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? J Neurosurg 2014;121(4):908–18. DOI: 10.3171/2014.6.JNS131419.
- 46. Epstein N.E. A review of the risks and benefits of differing prophylaxis regimens for the treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgery. Surg Neurol 2005;64(4):295–301. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.04.039.
- 47. Маркина М.С. Комплексная профилактика тромбозов глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии у нейрохирургических больных в периоперационном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с. [Markina M.S. Comprehensive prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients in the perioperative period. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2005. 25 p. (In Russ.)].
- 48. 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:e510–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.012.
- Caprini J.A., Arcelus J.I., Hasty J.H. et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. In: Seminars in thrombosis and hemostasis. 1991;17:304–12.

- Algattas H., Kimmell K.T., Vates G.E., Jahromi B.S. Analysis of venous thromboembolism risk in patients undergoing craniotomy. World Neurosurg 2015;84(5):1372–9.
   DOI: 10.1016/j.wneu.2015.06.033.
- Agu O., Hamilton G., Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. Br J Surg 1999;86(8):992–1004. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01195.x.
- Sachdeva A., Dalton M., Amaragiri S.V., Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Syst Rev 2010;(7):CD001484. DOI: 10.1002/14651858.cd001484.pub2.
- Sachdeva A., Dalton M., Lees T.
   Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis.
   Cochrane Database Syst Rev 2018;(11):CD001484.
   DOI: 10.1002/14651858.CD001484.pub4.
- 54. Roderick P., Ferris G., Wilson K. et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: Systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess (Rocky) 2005;9(49):1–78. DOI: 10.3310/hta9490.
- Chen A.H., Frangos S.G., Kilaru S., Sumpio B.E. Intermittent pneumatic compression devises – physiological mechanisms of action. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001;21(5):383–92. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1348.
- 56. Comerota A.J., Chouhan V., Harada R.N. et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. Ann Surg 1997;226(3):306–13.
  DOI: 10.1097/00000658-199709000-00010.
- 57. Turpie A.G.G., Hirsh J., Gent M. et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. Arch Intern Med 1989;149(3):679–81. DOI: 10.1001/archinte.149.3.679.
- 58. Morris R.J., Woodcock J.P. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. Ann Surg 2010;251(3):393–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b5d61c.
- 59. Pavon J.M., Adam S.S., Razouki Z.A. et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. J Arthroplasty 2016;31(2):524–32. DOI: 10.1016/j.arth.2015.09.043.
- Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A. et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thrombopro-

- phylaxis. N Engl J Med 2019;380(14): 1305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816150.
- 61. Jeraq M., Cote D.J., Smith T.R. Venous thromboembolism in brain tumor patients. Adv Exp Med Biol 2017;906:215–28. DOI: 10.1007/5584\_2016\_117.
- 62. Chindamo M.C., Marques M.A. Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand? J Vasc Bras 2019;18:e20180107. DOI: 10.1590/1677-5449.180107.
- 63. Talec P., Gaujoux S., Samama C.M. Early ambulation and prevention of postoperative thrombo-embolic risk. J Visc Surg 2016;153(6):S11–14. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2016.09.002.
- 64. 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.

- 65. 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.
- 66. Alshehri N., Cote D.J., Hulou M.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis. J Neurooncol 2016;130(3):561–70. DOI: 10.1007/s11060-016-2259-x.
- 67. Wang X., Zhou Y.C., Zhu W. 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 Investig Med 2017;65(8):1136–46.

  DOI: 10.1136/jim-2016-000235.
- 68. Iorio A., Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention

- of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med 2000;160(15):2327–32. DOI: 10.1001/archinte.160.15.2327.
- 69. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou G.A. et al. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2017;2017(11):CD011764. DOI: 10.1002/14651858.CD011764. pub2.
- Ravikumar R., Williams K.J., Babber A. et al. Neuromuscular electrical stimulation for the prevention of venous thromboembolism. Phlebology 2018;33(6):367–78.
   DOI: 10.1177/0268355517710130.
- Macki M., Fakih M., Anand S.K. et al. A direct comparison of prophylactic low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in neurosurgery: a meta-analysis. Surg Neurol Int 2019;10:202. DOI: 10.25259/SNI 428 2019.

#### Вклад авторов

А.В. Бервицкий, В.Я. Бабченко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Г.И. Мойсак: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, научное консультирование;

В.Э. Гужин, Д.А. Рзаев: научное редактирование, научное консультирование. Authors' contributions

A.V. Bervitskiy, V.Ya. Babchenko: reviewing of publications on the article's theme, article writing;

G.I. Moisak: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing, scientific research;

V.E. Guzhin, D.A. Rzaev: scientific editing, scientific research.

## ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Бервицкий / A.V. Bervitskiy: https://orcid.org/0000-0001-9034-2212

Г.И. Мойсак / G.I. Moisak: https://orcid.org/0000-0002-3885-3004

Д.А. Рзаев / D.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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.