

На правах рукописи

ПИЩУЛОВ
Константин Анатольевич

**Предикторы развития венозных тромбоэмболических осложнений у
пациентов с глиальными опухолями**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», администрация, заместитель главного врача по медицинской части.

Комаров Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел клинических проблем атеротромбоза, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» мая 2025 года в 13 :15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; адрес сайта: <http://www.almazovcentre.ru>).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; адрес сайта: www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин
Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Профилактика и лечение рак-ассоциированных тромбозов остаются важным аспектом ведения онкологических больных, так как эти осложнения увеличивают летальность пациентов. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболию легочной артерии. Показано, что венозные тромбозы развиваются у 10–20 % онкологических больных при жизни, а при аутопсии выявляются в 30–50 % случаев. При этом наиболее распространены ВТЭО у пациентов злокачественными образованиями центральной нервной системы (ЦНС), занимающие третье место в структуре причин смерти после прогрессии опухоли и инфекционных осложнений.

Классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) основана на пятом издании Классификации опухолей центральной нервной системы (ВОЗ), которая является шестой версией международных стандартов по классификации опухолей головного и спинного мозга, опубликованных в 2016 году.

Наиболее распространенное злокачественное новообразование ЦНС — глиобластома, которая выходит в группу «диффузных глиом у взрослых» согласно современной классификации. Под термином «диффузные глиомы у взрослых» подразумевают первичные внутримозговые опухоли, включающих диффузные IDH мутантные астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы.

По данным метаанализа 12 обсервационных исследований, проведенного А. Bianconi с соавторами частота ВТЭО у пациентов с глиомами варьирует от 4 до 33%, что связано с разными подходами к диагностике ВТЭО и отличиями включённых в анализ групп больных. При этом, самая низкая пятилетняя выживаемость отмечается среди пациентов с верифицированной глиобластомой (6,8%), что связано с рецидивирующим течением, а также большим числом ВТЭО, влияющим на сроки и объем противоопухолевого лечения.

Обсуждая профилактику и лечение венозных тромбозов при опухолях центральной нервной системы, необходимо учитывать геморрагические риски, ассоциированные с оперативным лечением и увеличивающиеся на фоне применения антикоагулянтов. Так, по данным А. Bianconi и соавторов частота внутричерепных кровоизлияний при применении антикоагулянтов варьировала от 0 до 15,4%, в том числе в рамках профилактики венозных тромбозов. С другой стороны, данные ряда исследований, в том числе А.В. Бервицкого и соавторов указывают на относительную безопасность первичной тромбопрофилактики с использованием низкомолекулярного гепарина, что согласуется с текущими рекомендациями по рак-ассоциированным тромбозам.

Таким образом, пациенты с глиальными опухолями ЦНС имеют высокий риск развития как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, что усложняет профилактику и лечение венозных тромбозов в данной группе. Неоднократно в литературе по данной теме звучал тезис о необходимости

выделении в этой группе пациентов с крайне высоким риском развития ВТЭО, назначение которым антикоагулянтов может иметь наибольшую пользу с точки зрения первичной профилактики. Для повышения специфичности моделей расчета риска ВТЭО представляется целесообразным разделять стационарный (хирургический) и амбулаторный (лучевая и химиотерапия) этапы пациентов с глиальными опухолями ввиду превалирования действия разных факторов риска венозного тромбоза в эти периоды.

Применение антикоагулянтов у пациентов с первичными опухолями ЦНС ограничено высокими геморрагическими рисками, а также низкой доказательной базой в отношении пользы, в связи с тем, что данная сложная категория больных не включалась в рандомизированные клинические исследования направленную на оценку эффективности и безопасности применения антикоагулянтов в профилактических и лечебных целях. В течение последних лет накапливаются данные об относительной безопасности применения антикоагулянтов, как низкомолекулярных гепарином, так и пероральных антикоагулянтов.

Существует большое количество рекомендаций по профилактике и лечению рак ассоциированных тромбозов, тромбозов глубоких вен нижних конечностей и легочной эмболии у онкологических пациентов, однако не во всех новообразования головного мозга выделяется в отдельную группу и обсуждается отдельно. Так в рекомендациях купных обществ: ESMO, ASCO, ESC опухоли ЦНС не выделяются в отдельную рубрику и не обсуждаются. В других рекомендациях под эгидой ассоциации онкологов России, общества ITAC, мультидисциплинарному консенсусу “Prevention and management of venous thromboembolism” опухоли головного мозга выделяются в обособленную группу в связи с повышенным геморрагическим риском и особым патогенетическим путем развития ВТЭО. В данных документах указывается возможность профилактического назначения антикоагулянтной терапии через 24-48 часов после оперативного лечения, однако учитывая геморрагический риск поголовное назначение медикаментозной профилактики представляется данным автором сомнительным. Общей мыслью в данных рекомендациях является возможность выделения группы высокого риска развития венозных тромбозов, которым применение профилактических методов (в том числе медикаментозных) принесет максимальную пользу и уменьшит риск развития ВТЭО. В литературе встречается 3 модели оценки риска развития венозных тромбозов у данной группы пациентов.

Коллектив авторов под руководством С.Zhang и соавторов на основании данных 435 пациентов с подтвержденными опухолями центральной нервной системы глиального происхождения используя метод многофакторной логистической регрессии создали модель расчета риска ВТЭО, включающая 5 показателей: возраст, наличие артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, время операции, системный иммунно-воспалительный индекс, рассчитанный как количество тромбоцитов, умноженное на отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам. Срок предикции ВТЭО распространялся только лишь на стационарный этап, сроки и частота развития амбулаторных венозных тромбозов не исследовались. Площадь под кривой данной модели составила 0,834,

данные о точности, полноте, чувствительности и специфичности не были представлены.

В проспективном исследовании, включившем в себя 131 пациента с верифицированной глиобластомой без мутации в гене IDH наблюдаемых в течение 18 месяцев после операции оценивались факторы риска и частота развития ВТЭО. Частота развития венозных тромбоэмболических осложнений составила 36,6%. На основании полученных данных построена модель оценки риска, включающая в себя экспрессию EGFR, высокий уровень ECOG более 2х баллов, уровень Д-димера более 1,6 мкг/мл. Был использована модель регрессии конкурирующего риска Файнса и Грея. При наличии каждого показателя присваивался 1 балл. Площадь под кривой, данные о точности, полноте, чувствительности и специфичности не были представлены. Риск развития ВТЭО при отсутствии факторов риска составил 0 баллов, 23,6% при 1 балле, 63,8% при балле от 2 до 3х. Стоит отметить, что данная модель может использоваться лишь на амбулаторный этап введения пациентов с глиобластомой и не включает в себя другие типы глиальных опухолей и оценку риска на стационарном этапе.

Коллектив авторов под руководством К.В. Burdett на основании данных 258 пациентов с вновь диагностированными глиальными опухолями Grade 2-4 по классификации ВОЗ, используя метод регуляризации наименьшего абсолютного уменьшения и оператор выбора семейством Кокса для выбора переменных построили модель оценки риска, включившая 10 показателей: возраст, ИМТ, количество лейкоцитов, наличие гипертензии, сопутствующая бронхиальная астма, гипотиреодизм, анамнез ВТЭО, дикий типа гена IDH, метилирование гена MGMT, стадия глиомы по классификации ВОЗ. Данная модель была валидирована на двух внешних выборках и продемонстрировала хорошие прогностические свойства. Средний срок наблюдения за пациентами составлял 20,5 месяцев. Площадь под кривой варьировалась на разных выборках от 0,79-0,84 до 0,63-0,68.

Обобщая литературные данные и собственные наблюдения, важно выделять два пика развития венозных тромбоэмболических осложнений (5-7 сутки после операции и второй пик 3—45 сутки после операции согласно нашим данным), соответствующие хирургическому и условно «амбулаторному» этапам. На этих импровизированных стадиях на пациента действуют разные факторы риска: факт операции и иммобилизация на стационарном этапе, химиотерапия, прогрессия/рецидив опухоли на амбулаторном этапе. Таким образом, модели, суммирующие все вышеобозначенные этапы будут проигрывать в специфичности моделям, сосредоточенным на отдельный период. Помимо этого, лишь к концу стационарного этапа мы получаем данные гистологического исследования, которые также фигурируют в некоторых моделях и таким образом не могут быть использованы в стратификации риска развития ВТЭО сразу после операции. С другой стороны вопрос профилактической антикоагулянтной терапии на условно «амбулаторном» этапе стоит менее остро в связи со сниженным риском геморрагических осложнений. Таким образом представляется важным создание модели оценки риска ВТЭО, сконцентрированной на послеоперационном периоде

с учетом этапности получения информации о пациенте, основываясь на данных, которые возможно оценить до проведения оперативного лечения.

Цель исследования

Разработать модель оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.

Задачи исследования

1. Оценить частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов глиальными опухолями центральной нервной системы в ретроспективной и проспективной группе.
2. Оценить 12-месячную выживаемость пациентов с глиомами в зависимости от наличия венозных тромбоэмболических осложнений.
3. Оценить предиктивную способность существующих шкал риска развития венозных тромбозов на популяции пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.
4. Разработать и валидировать модель стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами.
5. Оценить перспективы использования дополнительных лабораторных маркеров венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами, для персонализированного подхода к детекции венозных тромбоэмболических осложнений.

Научная новизна

Впервые протестированы и валидированы существующие шкалы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы. Доказана их низкая информативность для предикции данного типа осложнений.

Получены дополнительные данные, подтверждающие негативное влияние венозных тромбоэмболических осложнений на общую 12-месячную выживаемость пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.

Разработана оригинальная модель стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы с выделением пациентов низкого, высокого и очень высокого риска.

Впервые проведена валидация теста генерации тромбина с бедной плазмой для детекции венозных тромбоэмболических осложнений на стационарном этапе на пациентах с глиальными опухолями центральной нервной системы и определены пороговые уровни показателей данной методики

Впервые проведена валидация теста агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом для детекции венозных тромбоэмболических осложнений на

стационарном этапе у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы и определены пороговые уровни показателей данной методики

Теоретическая и практическая значимость

Продemonстрировано преимущество дополнительного скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей после микрохирургического удаления глиальной опухоли для улучшения диагностики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами.

Предложен калькулятор «ГлиомаРискТромбоз» для расчета риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами.

Методология и методы исследования

В основу положен ретроспективный анализ полученных данных и проспективное когортное наблюдение. Для достижения поставленной цели научной работы был проведен анализ литературы, лабораторное исследование образцов крови пациентов и использованы современные методы статистической обработки полученных данных. Лабораторные исследования выполнены на высокотехнологичном оборудовании с проведением соответствующих программ контроля качества.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Венозные тромбоэмболические осложнения являются частыми, но малодиагностированными осложнениями у пациентов с опухолями центральной нервной системы влияющие на общую выживаемость. Применение скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей после микрохирургического удаления глиальной опухоли позволит повысить выявляемость данного типа осложнений.
2. Разработана модель стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами, которая позволяет разделить данных пациентов на 3 группы в зависимости от риска развития венозных тромбоэмболических осложнений: низкого риска, высокого риска и крайне-высокого риска. Использование дополнительных лабораторных тестов риска развития венозных тромбозов позволяет персонифицировать детекцию данного типа осложнений

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, достаточным количеством проведенных исследований и адекватным статистическим анализом полученных данных. Сформированные и обследованные группы больных сопоставимы по полу,

возрасту, репрезентативны по количеству, что позволяет использовать их для решения поставленных задач.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе на цикле «Некоронарогенные заболевания миокарда» в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) и внедрены в практику работы Кардиологического отделения №6 и 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертант лично участвовала в планировании и организации научной работы. Автор самостоятельно проводил осмотр пациентов с глиальными опухолями, участвовал в диагностике венозных тромбоэмболических осложнений. Все материалы, представленные в диссертационном исследовании, получены, обобщены, статистически обработаны и проанализированы автором лично.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, 4 из них в рецензируемых журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук» и входящих в базу данных RSCI.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов проведенного исследования, обсуждения и выводов. Работа содержит 25 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает 148 источника, из них 4 – отечественных, 144 – иностранных

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование состоит из двух подразделов: ретроспективный анализ, проспективное наблюдательное когортное исследование. Критерием включения являлись пациенты старше 18 лет с подозрением на опухоль глиального происхождения, которые подписали информированное добровольное

согласие. Критерии невключения пациентов: Наличие терапии, влияющую на систему гемостаза в течение последних 5 дней до проведения оперативного лечения, тяжелая сопутствующая патология, включающая в себя декомпенсированную кардиологическую патологию, тяжелую патологию органов дыхания в состоянии декомпенсации, терминальную патологию почек и печени, опухоли головного мозга другого происхождения, в том числе метастатические опухоли, Текущая беременность. В исследовании за первичную конечную точку принималось наличие венозного тромбоэмболического осложнения, за вторичную конечную точку – общая выживаемость.

Ретроспективное исследование

В ретроспективную часть включены данные 186 пациентов, проходивших лечения в НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России в период с 2019 по 2021 год.

Данные собраны по материалам медицинской информационной системы по предварительному диагнозу C71 и D33 по классификации МКБ 10 пересмотра. Медиана возраста на момент включения составила 54.5 [42; 63]. Соотношение мужчин (45,7%) и женщин (54,3%) было примерно равным. Среди сопутствующей патологии преобладала гипертоническая болезнь (n= 109, 59% [51%; 65%]), заболевания пищеварительной системы (n=66, 35% [29%; 43%]), нарушение липидного обмена (n=44, 24% [18%; 30%]) и ишемическая болезнь сердца (n=37, 20% [15%; 26%]). Среди симптомов онкологического заболевания чаще всего встречалась головная боль (n=127, 68% [61%; 75%]), очаговый неврологический дефицит (n=61, 33% [26%; 40%]). Парез нижних конечностей встречался в 6% [3%; 10%] (n=11), венозные тромбозы в анамнезе в 2% случаев [1%; 5%] (n=4).

Частичная резекция опухоли проведена в 48% [41%; 56%] (n=90), инфекционные осложнения в послеоперационный период развились в 16% [11%; 21%] наблюдений (n=29). Опухоль степени Grade 1 встречалась у 7 (3.8%) пациентов, Grade 2 у 27 (14.7%), Grade 3 - 45 (24.5%), Grade 4 у 105 (57.1%). Средний индекс Ki-67% по группе составил 10 % [5; 15.75]. Мутация IDH1 встречалась в 45% [35%; 55%] (n=44) наблюдениях. Венозные тромбоэмболические события развились у 8% [5%; 13%] (n=15) пациентов.

Проспективное исследование

Дизайн проспективного этапа представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Суммарно в проспективную часть включено 135 пациентов с верифицированной глиальной опухолью ЦНС. 24 пациента предварительно включенных в исследование были исключены в связи с верификацией неглиальной опухоли по данным гистологического и иммуногистохимического исследования. Медина возраста на момент включения составила 53 [40.5; 63]. Среди всех пациентов на момент окончания исследования 45% (n=50) остались живы, летальных исход в 39,6% случаев (n=44), 15,4% (n=17) вышли из-под наблюдения в связи с потерей контакта. Среди сопутствующей патологии преобладала гипертоническая болезнь, встречающаяся у 47% [38%; 56%] (n=52), далее нарушения липидного обмена - 40% [31%; 49%] (n=44). Заболевания пищеварительного тракта, сопутствующая хроническая сердечная недостаточность и заболевания щитовидной железы составили 24% [17%; 33%] (n=27), 14% [8%; 21%] (n=15), 12% [7%; 19%] (n=13) из всей выборки. Среди симптомов онкологического заболевания чаще всего встречалась головная боль (n=69, 62% [53%; 71%]), очаговый неврологический дефицит (n=49, 44% [35%; 53%]). Парез нижних конечностей встречался в 15% [10%; 23%] (n=17), венозные тромбозы в анамнезе в 8% случаев [4%; 15%] (n=9). Частичная резекция опухоли проведена в 44% [35%; 53%] (n=45), инфекционные осложнения в послеоперационный период развились в 15% [10%; 23%] наблюдений (n=16). Опухоль степени Grade 1 встречалась у 7 (6.5%) пациентов, Grade 2 у 18 (16.7%), Grade 3 - 18 (16.7%), Grade 4 у 65 (60.2%). Средний индекс Ki-67 по группе составил 11.5 % [5; 23] ю Мутация IDH1 встречалась в 35% [27%; 45%] (n=23) наблюдениях. Венозные тромбозэмболические события развились у 31% [23%; 40%] (n=34) пациентов. Массивные внутричерепные кровоизлияния развились у 11% [6%; 18%] (n=12)

пациентов. Артериальные тромбозы развились в (6.4% [3%;13%] (n=7) наблюдений.

Лабораторные, инструментальные и статистические методы

Всем включенным в исследование выполнялся клинический анализ крови (Cell-Dyn Ruby, Abbott, США), измерялся уровень D-димера (ACL Elite Pro, Instrumentation Laboratory, США) и фактора VIII (STA-compact, Diagnostica Stago, Франция), исследование АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре (Solar, Беларусь), тромбоэластография проводилась на с использованием TEG 5000 (Haemoscope, США). Для изучения системы коагуляционного потенциала плазмы образцы крови получали в вакуумные пробирки типа acti-fine с 3,2% цитратом натрия в качестве антикоагулянта путем пункции кубитальной вены. Для получения бедной тромбоцитами плазмы (PPP) материал центрифугировали при $2000 \times g$ $18^{\circ}C$ в течение 10 мин с последующим центрифугированием полученного супернатанта при $10000 \times g$ в течение 10 мин. Аликвоты хранили при температуре $-80^{\circ}C$. Перед постановкой пробы размораживались на водяной бане при $37^{\circ}C$. Генерация тромбина (ГТ) измерялась методом калиброванной автоматизированной тромбограммы, предложенным Н. Hemker с соавторами на оптическом приборе Ceveron Alpha TGA (Technoclone, Австрия).

Перед оперативным лечением и перед выпиской всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с цветным доплеровским картированием. Критерием диагноза тромбоза служило сочетание симптомов тромботической окклюзии глубоких вен (отек голени, отек голени и бедра с болью или без нее в нижней конечности, ощущением тяжести в ней), возникших внезапно, и инструментальных (ультразвуковых, рентгеновских) данных о наличии тромботических масс в просвете глубоких вен. При бессимптомном ТГВ критерием диагноза служит инструментально подтвержденное наличие тромботических масс в просвете глубоких вен у пациента из группы риска ВТЭО, направленного на исследование с целью скрининга. При подозрении на тромбоэмболию легочной артерии сперва оценивалась вероятность по клиническим данным, используя шкалу Geneva. Критериям диагноза легочной эмболии служило сочетание симптомов окклюзии лёгочной артерии (резкая одышка, кровохарканье, тахикардия, синкопе) и инструментальных исследований (обнаружение свежих тромботических масс по данным компьютерной томографии легочной артерии с внутривенным контрастированием). МРТ выполнялось перед планируемой операцией. Исследование проводилось с контрастным усилением, включая режимы T1, T2, FLAIR, DWI, с напряженностью магнитного поля от 1,5 до 3,0 Тесла. Для проведения морфологического исследования кусочки опухоли фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заключали в парафин. Толщина гистологических срезов составила 4 мкм. Все препараты окрашивали

гематоксилином и эозином. Для проведения ИГХ-анализа использовали срезы с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. У всех пациентов в биопсийных проводилась исследование присутствия мутаций в генах IDH1 при помощи ПЦР-методик на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem (BioRadLaboratories, США). Пороговые баллы для шкал определялись с помощью методов ROC-анализа, обеспечивающих баланс между чувствительностью и специфичностью для прогноза развития ВТЭО. Площади под ROC-кривыми (AUC) рассчитывались и сравнивались с помощью теста ДеЛонга. Для оценки значимости отдельных показателей использовалась однофакторная логистическая регрессия. Для построения модели оценки риска ВТЭО использовалась многофакторная логистическая регрессия. При помощи метода прямого и обратного шага на основании AIC отбирались необходимые показатели. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились в программе RStudio (version 2023.12.1 Build 402– © 2009-2024 RStudio, Inc., USA) на языке R (Версия 4.4.0 (Puppy Cup) 2024-03-24, Vienna, Austria.), программе Jamovi (The Jamovi project (2024). Version 2.4), написанной на языке R Версия 4.4.0 (Puppy Cup) 2024-03-24, Vienna, Austria. URL). Построение диаграмм проводилась при помощи сервиса DataWrapper (<https://www.datawrapper.de/>), библиотеки ggplot 2 в программе RStudio.

Результаты исследования

Анализ частоты встречаемости венозных тромбоэмболических осложнений в ретроспективной и проспективной группе

Частота развития венозных тромбоэмболических осложнений на стационарном этапе в ретроспективной части исследования составила 8.5%. Спектр венозных тромбоэмболических осложнений (рисунок 2) преимущественно был представлен тромбозом глубоких вен голени (66.6%, $n=10$), далее по встречаемости стояло сочетание тромбоза глубоких вен и осложнившей его тромбоэмболии я легочной артерии (20%, $n=3$), и у 13,3% пациентов ($n=2$) выявлена изолированная тромбоэмболия легочной артерии.

■ Тромбоз глубоких вен голени (66.6%)
■ Тромбоз глубоких вен голени + Тромбоэмболия легочной артерии (20.0%)
■ Тромбоэмболия легочной артерии (13.3%)

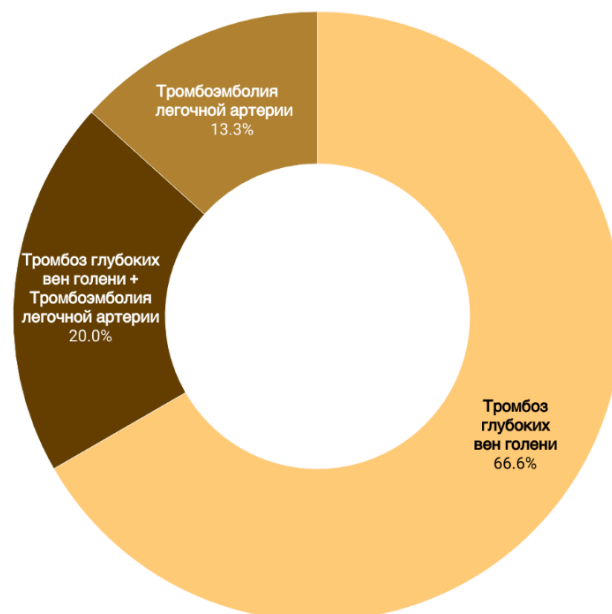


Рисунок 2 – Спектр венозных тромбоэмболических осложнений в ретроспективной группе

Следует отметить, что в отличие от проспективной группы у пациентов из ретроспективной части исследования не проводилось скринингового ультразвукового исследования нижних конечностей перед выпиской, также имело место быть меньшая настороженность по поводу венозных тромбоэмболических осложнений, что и может объяснить более низкую частоту встречаемости ВТЭО в данной группе. Средний срок развития венозных тромбоэмболических осложнений составил 4,4 суток (1-14). Среди пациентов с развившимся ВТЭО 26.7% (n=4) не получали антикоагулянтной терапии в связи с высокими геморрагическими рисками, 60% (n=9) назначены низкомолекулярные гепарины, у 13.3% (n=2) – после диагностики ВТЭО инициирована терапия пероральными антикоагулянтами (апиксабан в редуцированной дозе в связи с геморрагическими рисками). Среди пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины у 77.7% (n=7) были использованы редуцированные дозы (менее 0,1 мг/кг масса тела) в связи с геморрагическими рисками, тогда как у 23.7% (n=2) пациентов использовались полноценные дозы.

Частота развития венозных тромбоэмболических осложнений в проспективной группе составила 30.6% [22.2;40.1]. Данные о типе ВТЭО представлены на рисунке 3.

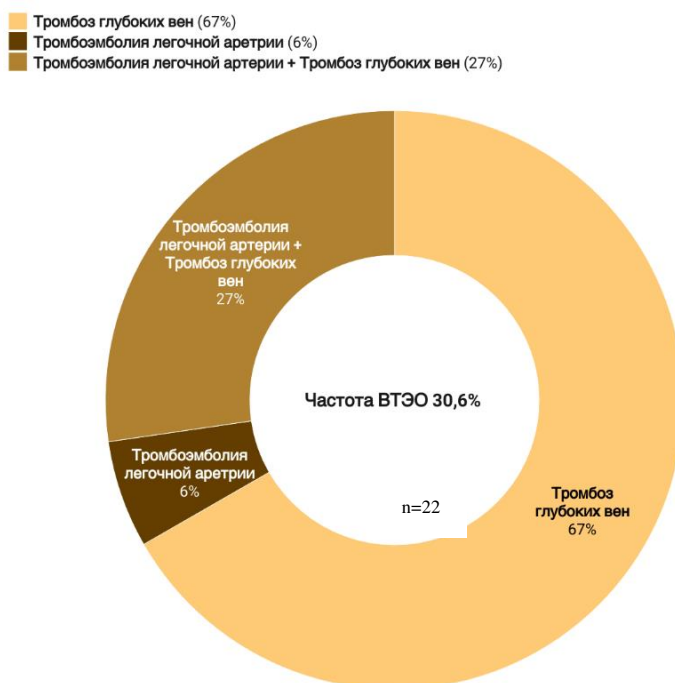


Рисунок 3 – Спектр венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в проспективной группе
Примечание: ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

Спектр венозных тромбоэмболических осложнений преимущественно был представлен тромбозом глубоких вен голени (66,6%, n=22), далее по встречаемости стояло сочетание тромбоза глубоких вен и осложнившей его тромбоэмболии легочной артерии (20%, n=9), и у 13,3% пациентов (n=2) выявлена изолированная тромбоэмболия легочной артерии.

Вероятно, разница в частоте встречаемости ВТЭО (30.6% против 8.1%) в проспективной и ретроспективной группе обусловлена выполнением скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей и большей настороженностью и осмотра пациентов на предмет венозных тромбозов.

Средний срок развития венозных тромбоэмболических осложнений составил 13 суток (0-105). На стационарном этапе венозные тромбоэмболические осложнения развились у 69,7% пациентов (n=23), тогда как у 30,3% (n=10) пациентов венозный тромбоз развился на амбулаторном этапе.

Среди пациентов с развившимся ВТЭО 3% (n=1) не получали антикоагулянтной терапии в связи с высокими геморрагическими рисками, 18.2% (n=6) назначены низкомолекулярные гепарины в редуцированных дозах (менее 0.1 мг/кг масса тела), у 27.3% (n=9) – после диагностики ВТЭО инициирована терапия НМГ в леченых дозах (0,1 мг/кг масса тела), у 24.2% (n=8) инициирована терапия пероральными антикоагулянтами в редуцированных дозах, у 27.3% (n=9) терапия ПОАК в полных дозах.

Отдельно стоит отметить, что у 6.4% пациентов (n=7) на амбулаторном этапе развились артериальные тромбозы. У 85.7 (n=6) % пациентов из данной группы развилось острое нарушение мозгового кровообращения, тогда как у 14.3% пациентов (n=1) развился острый коронарный синдром.

Оценка предиктивной способности существующих шкал риска развития венозных тромбозов на популяции пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Среди существующих шкал риска в нейроонкологии чаще всего используются шкалы Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue, предназначенные для оценки риска венозных тромбозомболический осложнений у пациентов с глиальными опухолями ЦНС.

Данные о проведенном анализе шкал Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Данные ROC анализа анализируемых шкал риска: Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue

Шкалы риска	AUC	Пороговое значение для детекции ВТЭО, баллы	Чувствительность, (95% ДИ)	Специфичность, (95% ДИ)	Позитивная предсказательная способность, (95% ДИ)	Негативная предсказательная способность (95% ДИ)
Caprini	80,41	6,5	65 (38-86)	82 (70-91)	50 (28-72)	89 (78- 96)
Improvedd	75,38	4,5	71 (44-90)	79 (67-88)	48 (28-69)	91 (80- 97)
Padue	76,9	3,5	76 (50-93)	79 (67-88)	50 (30-70)	92 (82-98)
Improve VTE	72,5	5,5	53 (28-77)	92 (82-97)	64 (35-87)	88 (77-95)

Примечание:

ДИ – доверительный интервал

AUC – площадь под кривой

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения

Оцениваемые модели оценка не показали значительных различий по значению AUC и чувствительности. Примечательно, что специфичность шкалы IMPROVE VTE была выше по сравнению со шкалой Padua (92% против 79%, $p < 0,001$) и шкалой IMPROVEDD (92% против 79%, $p = 0,011$). Однако чувствительность и положительная прогностическая способности шкалы IMPROVE VTE оставались низкой. Значимых различий в позитивной и негативной предсказательной способностью, положительном и отрицательным отношением правдоподобия между анализируемыми шкалами не было.

Данные ROC кривой оцениваемых шкал риска представлены на рисунке 4.

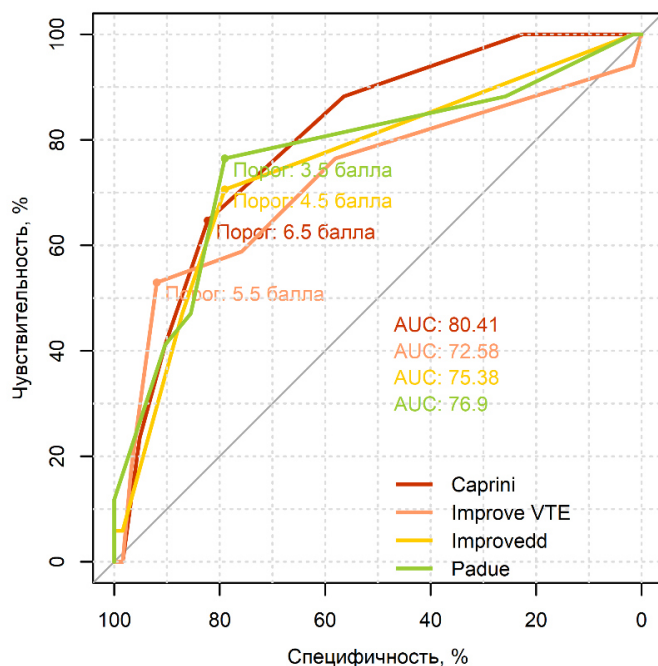


Рисунок 4 – ROC кривые исследуемых шкал риска: Caprini, Improvedd, ImproveVTE и Padue

Примечание: AUC – площадь под кривой

Оценка 12-месячной выживаемости пациентов в зависимости от наличия венозных тромбоэмболических осложнений

Общая выживаемость за 12 месяцев составила 58% [49%;68%], тогда как общая выживаемость за 24 месяца составила 34% [22%;52%].

На рисунке 5 приведены данные по выживаемости у пациентов с ВТЭО за 12 месяцев.

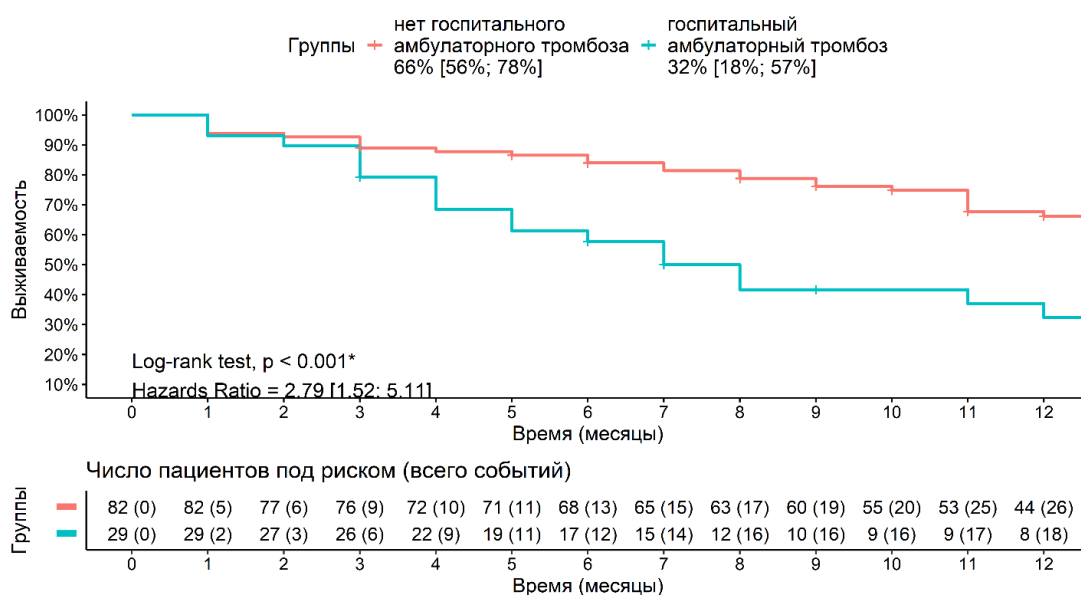


Рисунок 5 – Выживаемость пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в зависимости от наличия венозных тромбоэмболических осложнений

Важно отметить, что у пациентов с развившимся ВТЭО как на стационарном, так и на амбулаторном этапе общая выживаемость была значимо меньше, чем у пациентов без венозных тромбозов (32% [18%;57%] против 66% [56%;78%], $p<0.001$, ОР 2.79 для 12 месяцев и 6% [1%;36%] против 37% [24%;55%], $p<0.001$, ОР 3 для 24 месяцев). 24месячная выживаемость у пациентов с Grade 4 глиальной опухолью при наличии ВТЭО – 5.2% (0,8-34,2), Без ВТЭО – 36,4% (19,5-67,9).

Разработка, тестирование и валидация модели стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами

При проведении однофакторного регрессионного анализа данных пациентов ретроспективной группы исследования были выявлены 11 факторов, связанных с развитием венозного тромбоза за время госпитализации. Путем построения многофакторной модели логистической регрессии выявлены независимые предикторы развития ВТЭО, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Независимые предикторы венозных тромбоэмболических осложнений за время госпитализации у пациентов ретроспективной группы исследования

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Парез нижних конечностей	13,58 [3,42; 53,43]	<0,001	45,67 [6,61; 466,42]	<0,001
Уровень Д-димера, мкг/л	1,76 [1,35; 2,47]	<0,001	1,76 [1,25; 2,8]	0,006
Уровень тромбоцитов, кл*10 ⁹ /л	0,99 [0,98; 1]	0,006	0,99 [0,98; 1]	0,099
Возраст старше 63 лет	4,11 [1,39; 12,44]	0,010	6,02 [0,95; 52,33]	0,067
Анамнез лучевой терапии	3,11 [0,98; 9,3]	0,044	5,34 [1,04; 30,55]	0,047
Наличие анамнеза венозных тромбоэмболических осложнений	21,61 [4,44; 155,89]	<0,001		
Наличие варикозно расширенных вен нижних конечностей	4,62 [1,89; 10,85]	<0,001		
Доза глюкокортикостероидов, мг	1,16 [1,06; 1,28]	0,002		
Индекс Карновского при поступлении более 60%	0,27 [0,07; 1,04]	0,048		
Нарушение ментального статуса	2,89 [1,37; 6,09]	0,005		
Наличие сопутствующей сердечной недостаточности	3,32 [1,27; 8,08]	0,010		
Примечание: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95 % Доверительный интервал, Кл - клеток				

В целевую модель оценки риска ВТЭО вошли следующие показатели: наличие пареза одной или двух нижних конечностей (расценивается как снижение силы в одной или нескольких конечностях по данным неврологического осмотра), уровень Д-димера, абсолютное количество тромбоцитов, возраст старше 63 лет и анамнез лучевой терапии.

Уровень тромбоцитов представляется важным, значимым и патогенетически обоснованным фактором риска развития ВТЭО. Особенностью данной группы является то, что в полученной модели снижение уровня тромбоцитов увеличивало риск развития венозных тромбозов, что является патогенетически обоснованным и ранее описанным механизмом реализации тромбоза у больных с глиомами. Также при помощи ROC анализа выявлен пороговый уровень тромбоцитов – $180 \times 10^9/\text{л}$, ниже которого в 3.94 [1.29; 12.02] раза увеличивается риск развития ВТЭО. Анамнез лучевой терапии ожидаемо продемонстрировал сильную положительную корреляцию с такими факторами риска тромбозов как анамнез химиотерапии ($r=0.897$, $p < 0.001$), рецидив или прогрессия опухоли ($r=0.634$, $p < 0.001$), что объясняется временной и причина-следственной связью данных факторов в рамках противоопухолевой терапии. Однако именно добавление в искомую модель анамнеза лучевой терапии продемонстрировало оптимальное значение AUC и улучшение таких показателей модели как чувствительность и специфичность.

Значение площади под ROC-кривой (AUC) для разработанной модели расчета риска ВТЭО у пациентов с глиомами 0,91 (95% ДИ 0,8–1). Первый порог классификации для модели 0.169, второй - 0.685. Если выход модели ниже отметки 0,169, то риск тромбоза у пациента низкий, если выше 0.685, то риск тромбоза у пациента высокий, в иных случаях – умеренный. Пороги классификации были подобраны с помощью максимума индекса Юдена и положительной предсказательной способности соответственно. В случае умеренного и высокого риска прогнозировалось развитие тромбоза, при этом показатели чувствительности и специфичности составили 78.6% (95% ДИ 49.2%–95.3%) и 93.5% (95% ДИ 88.4%–96.8%) соответственно, а положительная предсказательная способность (PPV) – 52.4% (95% ДИ 29.8%–74.3%).

Для тестирования разработанной модели использовалась проспективная группа исследования. Следует отметить, что у четырех пациентов тромбоэмболические события развились до оперативного лечения и были диагностированы на момент госпитализации, данные пациенты были исключены из тестовой выборки, так как повышенное значение Д-димера, ассоциированное с реализованным тромбозом, могло исказить предиктивные свойства разработанной модели.

Значение площади под ROC-кривой (AUC) для разработанной модели расчета риска ВТЭО у пациентов с глиомами 0,92 (95% ДИ 0,84–0,98) (рисунок 1). Также стоит отметить целевой уровень специфичности 97% (95% ДИ 90%–100%), чувствительности 59% (95% ДИ 33%–82%). и позитивной предсказательной способности 83% (95% ДИ 52%–98%). Прогностические характеристики рассчитаны для порогового значения 0.169 ретроспективной группы.

ROC кривые модели, полученные на ретроспективной (обучающей) и проспективной (тестовой) группах исследования представлены на рисунке 6.

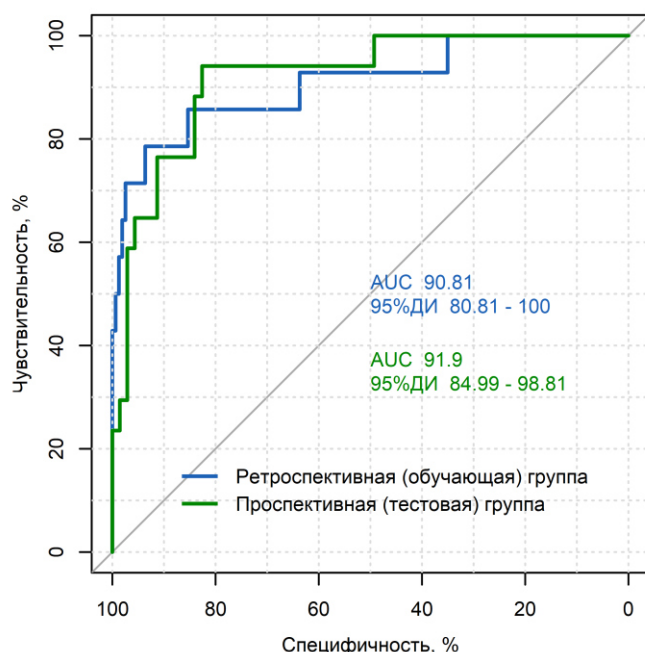


Рисунок 6 – ROC кривые разработанной модели для ретроспективной (обучающей) группы и проспективной (тестирующей) группы

Примечание:

95% ДИ – 95 % Доверительный интервал

AUC – площадь под кривой

Внешняя валидация модели расчета риска венозных тромбоэмболических осложнений

Для внешней валидации разработанной модели были использованы данные стационарного этапа лечения 56 пациентов с верифицированными диффузными глиомами, прооперированных в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» с января по декабрь 2023 года. Частота встречаемости ВТЭО на стационарном этапе составила 21% (n=12).

Площадь под кривой составила 0.79 (95% ДИ 0.65–0.99) Специфичность и позитивная предсказательная способность модели на данной выборке составила 85% (95% ДИ 69%–94%) и 62% (95% ДИ 35%–85%) соответственно, а положительная прогностическая способность - 62% (95% ДИ 35%–85%). Искомые ROC кривые на проспективной (тестовой) группе пациентов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и внешней валидирующей выборке пациентов ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» представлены на рисунке 7.

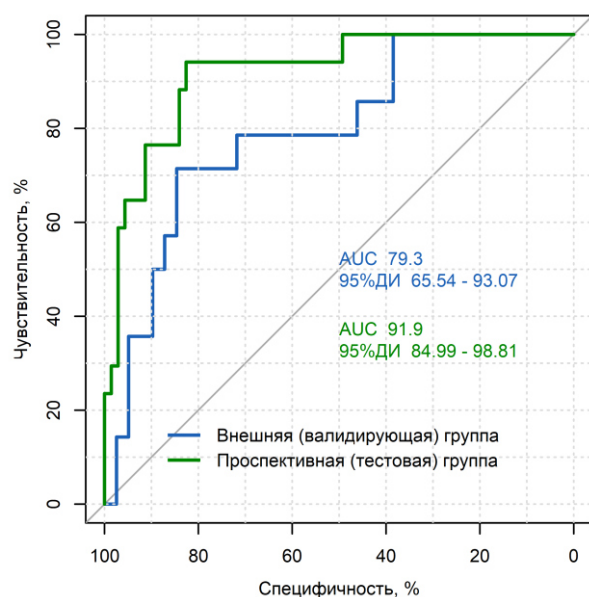


Рисунок 7 – ROC кривая разработанной модели расчета риска ВТЭО на проспективной (тестовой) группе пациентов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и внешней валидирующей выборке пациентов ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна»

Примечание:

95% ДИ – 95 % Доверительный интервал

AUC – площадь под кривой

Дополнительные маркеры венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Показатели теста генерации тромбина с бедной плазмой и теста агрегации тромбоцитов с АДФ, позволяющие более персонифицировано подойти к детекции венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями ЦНС представлены в таблице 3 и рисунке 8.

Таблица 3 – Данные коагулологических тестов при детекции венозных тромбозов

Ковариаты	Группа без ВТЭО	Группа с ВТЭО	Пороговый уровень показателя	Отдельные лабораторные предикторы	
				ОШ [95% ДИ]	p
Уровень VIII фактора, %	107 [76; 190,5]	205,5 [172,5; 262,5]	168,5	11,54 [2,6; 82,32]	0,004
Тест генерации тромбина с бедной плазмой: AUC	57,25 [36,05; 108,55]	83,5 [53,55; 99,1]	3017,2	4,72 [1,39; 16,34]	0,012

Тест генерации тромбина с бедной плазмой: VI	2681,95 [2446,98; 2838,18]	2693,6 [2443,7; 3160,8]	72,85	3,33 [1,05; 11,8]	0,047
-----------------------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------	-------	-------------------	-------

Примечание:

AUC – площадь под кривой

VI – скорость образования тромбина

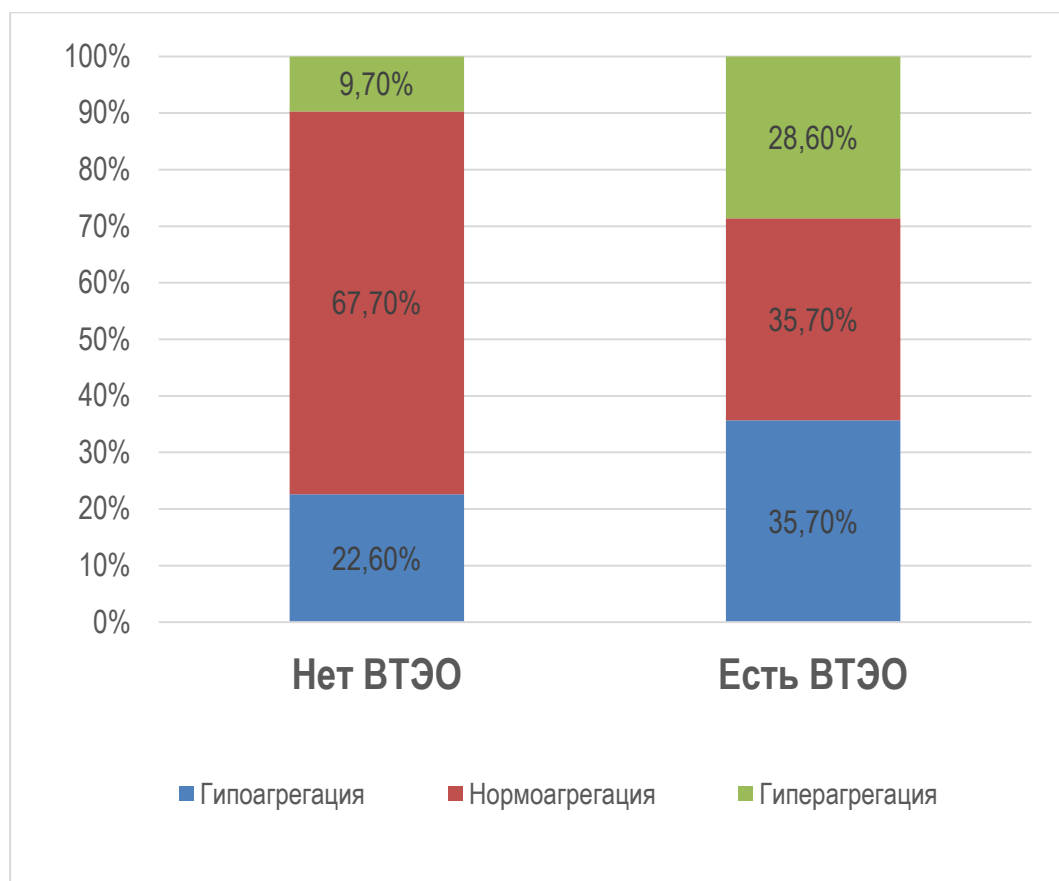


Рисунок 8 – Данные теста агрегации тромбоцитов для детекции венозных тромбоэмболических осложнений

Примечание: AUC – площадь под кривой, VI – скорость образования тромбина, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

Таким образом как тест генерации тромбина с бедной плазмой, так и тест агрегации тромбоцитов с АДФ могут применяться у пациентов с глиальными опухолями ЦНС для персонифицированного подхода к детекции венозных тромбоэмболических осложнений.

Заключение

По результатам проведенного исследования продемонстрирована характеристика и лабораторно-инструментальные данные пациентов с острым глиальными опухолями центральной нервной системы, получены данные о частоте и структуре венозных тромбоэмболических осложнений в данной когорте

пациентов, продемонстрировано влияние венозных тромбозов на 12-месячную выживаемость данной группы пациентов, проанализирована возможность использования стандартных шкал риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в группе пациентов с глиомами, также разработана и валидирована модель стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами, отдельно продемонстрирована ассоциация коагулологических показателей с риском развития венозных тромбозов.

Выводы

1. Венозные тромбозы являются частым, но недостаточно диагностируемым осложнением у пациентов с глиомами. При ретроспективной оценке частота составила 8,5%, для проспективной оценки - 16%.
2. Венозные тромбоэмболические осложнения ассоциированы с более низкой 12-месячной выживаемостью у пациентов с глиомами - 32% против 66% в группе без данного типа осложнений.
3. Шкалы (Caprini, Improvedd, ImproveVTE и Padue) обладают низким значением позитивной предсказательной способности и сложностью с интерпретацией пороговых значений, что ограничивает их применение у пациентов с глиомами.
4. Разработана и валидирована модель стратификации риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиомами, реализованная в виде программы электронной вычислительной машины калькулятора расчета риска венозных тромбоэмболических осложнений «ГлиомаРискТромбоз»
5. Продemonстрирована ассоциация таких лабораторных маркеров, как уровень фактора VIII, скорость образования тромбина и площадь под кривой по данным теста генерации тромбина; скорость, степень и время агрегации тромбоцитов, факт нормоагрегации по данным теста агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфат с риском развития венозных тромбозов.

Практические рекомендации

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать практические рекомендации для врачей кардиологов, терапевтов, нейрохирургов и онкологов.

1. На стационарном этапе у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы после микрохирургического удаления опухоли целесообразно повторно провести скрининговое ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с целью улучшения диагностики венозных тромбоэмболических осложнений.
2. Использование шкал риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (Caprini, Improvedd, ImproveVTE и Padue) у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы нецелесообразно в связи с их низкой позитивной предсказательной способностью.
3. Для разделения пациентов на группы условно низкого, высокого и очень высокого риска в зависимости от вероятности развития венозных

тромбоэмболических осложнений необходимо использовать разработанную модель «ГлиомаРискТромбоз»

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

В качестве перспектив разработки темы можно рассматривать дальнейшую апробацию предложенной модели в рамках назначения профилактической антикоагулянтной терапии на послеоперационном этапе и с сопутствующим мониторингом геморрагического риска.

Список публикаций автора по теме диссертационного исследования

- 1. Circulating Small Extracellular Vesicles Profiling and Thrombin Generation as Potential Markers of Thrombotic Risk in Glioma Patients. / Melnichnikova O, Zhilenkova Y, Sirotkina O [et al.] //Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9 №1.**
- 2. Оценка встречаемости факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы / Пищулов, К., Симакова, М., Лукинов, В. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023, т27№2, С. 7-18.**
- 3. Evaluating of Existing VTE Risk Scales in Glioma Patients. / Maria S, Konstantin P, Vitaliy L [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2024, Vol. 30 №7.**
- 4. Development of a VTE Prediction Model Based on Automatically Selected Features in Glioma Patients. // Leontev, S, Simakova M, Lukinov V [et al.] // Computational Science. – 2024, Vol. 14835, p 387-395.**
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622249 Российская Федерация /Регистр пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы: № 2022622152: заявл. 07.09.2022: опубл. 14.09.2022 / К. А. Пищулов, М. А. Симакова, О. С. Мельничникова [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023688746 Российская Федерация / Калькулятор ГлиомаРискТромбоз: № 2023688353: заявл. 15.12.2023: опубл. 25.12.2023 / М. А. Симакова, К. А. Пищулов, В. Л. Лукинов, [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.