

На правах рукописи

КОЧАРЯН  
ВЛАДИМИР ЭДУАРДОВИЧ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ  
ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
(ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Краснодар  
2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Музлаев Герасим Григорьевич

Официальные оппоненты: Природов Александр Владиславович  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим отделением ГБУЗ  
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Данилов Валерий Иванович  
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» 2026 г. в \_\_\_ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Послеоперационные геморрагические осложнения являются одними из наиболее серьезных осложнений любого нейрохирургического вмешательства и частой причиной послеоперационной летальности и инвалидизации больных. Это утверждение подтверждается современными литературными данными, согласно которым летальный исход фиксируется у каждого третьего пациента с геморрагическими осложнениями после нейрохирургических оперативных вмешательств, а формирование грубого неврологического дефицита возникает у каждого пятого пациента с данным типом осложнений (Kalfas I., Little J., 1988; Lillemäe K. et al., 2017; Wang C. et al., 2019; Kristensen E.K. et al., 2024).

В имеющейся литературе определение ПГО значительно варьируется в зависимости от используемых рентген-томографических или клинико-неврологических критериев. Так, частота ПГО составляет от 0,8 до 6,9% для исследований, основанных на клинических проявлениях (Gerlach R. et al., 2003; Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017; Wang C. et al. 2019) и от 10,8% до 50,0% для работ, основанных на данных нейровизуализационного контроля (Zrinzo L. et al., 2012; Freyschlag C.F. et al., 2019; Zheng Y. et al., 2023; Johnstad C. et al., 2024). Различия в определении послеоперационных кровоизлияний влекут за собой трудности в объективном анализе частоты данного осложнения. По этой причине формулировка унифицированного определения, а также разработка классификационных принципов ПГО абсолютно необходимы для улучшения исследований в этой области (Шнякин П.Г. и соавт., 2021).

Сложность проведения сравнительного анализа является одной из причин, по которой не выработаны критерии, являющиеся строгими показаниями к ревизионной операции при формировании послеоперационных ВЧК. Так, в частности, в хирургии ОГМ отсутствуют объективные показатели, подобные объему гематомы или ВССС, которые используются в хирургии черепно-мозговой травмы или гипертензионных гематом (Liu J. et al., 2016; Gregori F. et al., 2019; Missori P. et al.,

2022). Это зачастую приводит к субъективным суждениям относительно тактики ведения пациентов с ПГО (De la Garza-Ramos R. et al., 2016; Lenga P. et al., 2024).

Все вышеизложенное определяет необходимость проведения исследования по изучению причин возникновения ПГО в хирургии ОГМ, разработки профилактических мер, алгоритмов диагностики и тактики ведения пациентов, анализа результатов ревизионной хирургии.

#### Степень разработанности темы исследования

Формирование неудовлетворительных исходов после повторных операций диктует необходимость развития мер профилактики. Ключевую роль в профилактике играет выявление ФР и, если возможно, их модификация, а также разделение пациентов по группам риска развития ПГО (Dao Trong P. et al., 2023). На данный момент описано множество общих ФР ПГО в нейрохирургии (Seifman M.A. et al., 2011). Большая часть из них, несмотря на теоретически обоснованный патофизиологический механизм, на практике подтверждения не получила. Одной из возможных причин негативного результата по поиску ФР являлись ограничения дизайна исследований. Так, в большинстве подобных работ в анализ не входила обширная группа консервативно пролеченных пациентов с малыми послеоперационными кровоизлияниями (Al Saiegh F. et al., 2020).

Работы, селективно раскрывающие тему ПГО в нейроонкологии, носят единичный характер (Lassen B. et al. 2011; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al. 2019). Резекция внутричерепных новообразований всегда связана с повышенным риском развития послеоперационных геморрагий из-за гиперваскуляризации некоторых гистологических типов опухолей, формирования патологической сосудистой сети, нарушений локального и системного гемостаза (Fukumachi A. et al., 1985; Palmer J.D. et al., 1994; Mandoj et al., 2019). Однако фактически единственным специфическим ФР ПГО для нейроонкологических операций, описанным в литературе, остается неполное удаление опухоли (Gerlach R. et al., 2000; De la Garza-Ramos R. et al., 2016; Brokinkel B. et al., 2018; Winther RR et al., 2022; Zhang Y. et al., 2022).

Проблеме ПГО не только в хирургии интракраниальных опухолей, но и в целом в нейрохирургии в русскоязычной литературе посвящены лишь единичные

публикации (Лубнин А.Ю. и соавт., 2016; Лубнин А.Ю. и соавт., 2018; Куканов К.К. и соавт., 2019; Маряшев С.А. и соавт., 2022). Отсутствует специализированный комплекс профилактических мер, который позволил бы снизить социальную значимость данного осложнения. Не разработаны алгоритмы ведения пациентов, не сформулированы строгие показания к эвакуации послеоперационных кровоизлияний. Перспективные варианты хирургического лечения ПГО, такие как возможное применение жизнеспасающих декомпрессивных трепанаций, также не отражены (Дашьян В.Г. и соавт., 2021; Missori P. et al., 2016; Zhang S. et al., 2017; Badea R. et al., 2020). В этих условиях субъективные решения, не в последнюю очередь принимаемые из соображений улучшения статистических показателей, остаются на данный момент не являющейся редкостью практикой в ведении раннего послеоперационного периода у пациентов нейроонкологического профиля (Weller M et al, 2023).

#### Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных с интракраниальными опухолями головного мозга путем разработки комплекса мер по ранней диагностике, прогнозированию и профилактике послеоперационных геморрагических осложнений

#### Задачи исследования

1. Уточнить частоту формирования и факторы риска развития послеоперационных геморрагических осложнений у больных с опухолями головного мозга.
2. Определить показания к оперативным вмешательствам у пациентов с постоперационными кровоизлияниями на основе анализа результатов консервативного и хирургического лечения.
3. Сформировать алгоритм ранней диагностики послеоперационных геморрагических осложнений.
4. Оценить влияние формирования геморрагических осложнений на ранние и отдаленные последствия лечения

#### Научная новизна

Впервые за счет определения критериев «малого» послеоперационного ВЧК

была повышена репрезентативность выборки и учтены результаты лечения большей когорты пациентов ( $n=187$ ) с ПГО, пролеченных консервативно.

Разработаны прогностические модели кровоизлияний на основе статистически достоверных ФР, которые позволяют periоперационно оценивать вероятность развития послеоперационных паренхиматозных ( $p=0,001-0,054$ , учтено 43% ФР) и эпидуральных геморрагий ( $p=0,001-0,038$ , учтено 48% ФР).

Предложена оригинальная топографо-анатомическая классификация типов послеоперационных кровоизлияний, которая наряду с локализационными признаками отражает ключевые патогенетические механизмы развития ПГО (первично-геморрагические, вторично-геморрагические, первичные субарахноидально-субдуральные паренхиматозные кровоизлияния).

Впервые была доказана негативная роль послеоперационных кровоизлияний, ассоциированных с рядом ранних и отдаленных последствий лечения.

#### Теоретическая и практическая значимость

Разработанные прогностические модели кровоизлияний позволяют periоперационно рассчитывать риски развития ПГО (чувствительность модели паренхиматозных кровоизлияний – 85,2%, а специфичность – 70,5% при  $P=0,147$ ; чувствительность модели эпидуральных кровоизлияний – 90,7%, а специфичность – 72,1% при  $P=0,021$ ). Расчет индивидуального риска ПГО позволит осуществлять подбор персонифицированной стратегии лечения пациентов с учетом прогнозируемой потребности в средствах гемостаза, необходимости коррекции сроков контрольной нейровизуализации, сроков старта профилактики ВТЭО.

Выделенные в ходе исследования особенности фаз и типов клинического течения послеоперационных кровоизлияний позволили разработать селективный для нейроонкологических пациентов алгоритм компьютерно-томографического контроля.

Степень угнетения сознания, оценка волюметрических параметров кровоизлияний, а также предложенный объективный параметр абсолютной величины нарастания смещения срединных структур, учитывающий степень декомпенсации хронического дислокационного синдрома, стали основой разработки абсолютных

и относительных показаний к хирургическому лечению осложнений. Выполненный анализ исходов лечения пациентов показал статистически достоверное преимущество ранних ревизионных хирургических вмешательств эвакуации кровоизлияний при определении тактики ведения группы пациентов с наличием относительных показаний к реоперациям ( $p=0,045$ ).

#### Методология и методы исследования

Выполнено ретроспективное когортное одноцентровое исследование, основанное на результатах открытого хирургического лечения 1033 пациентов с ОГМ в НИИ-ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского в период с января 2013 года по декабрь 2021 года.

Всем пациентам проводилось детальное клинико-неврологическое обследование, применялись нейровизуализационные методы исследования с целью оценки в предоперационном периоде: морфологических особенностей, величины и локализации ОГМ, степени выраженности отека головного мозга; в постоперационном периоде: наличия, степени выраженности и характера постоперационного ВЧК, наличия очагов отека и ишемии головного мозга, ВССС головного мозга.

Основу примененных лабораторных методик составили базовые тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Формирование ПГО в нейроонкологии является мультифакториально обусловленным процессом. Наряду с влиянием демографических, общесоматических, анестезиологических и гематологических факторов риска, немаловажное значение имеют патогистологические особенности опухолей и особенности хирургической техники выполнения оперативных вмешательств.

2. Проведение медикаментозной профилактики ВТЭО в раннем послеоперационном периоде статистически достоверно не оказывает влияния на риски формирования послеоперационных геморрагических осложнений ( $p=0,064$  для паренхиматозных и  $p=0,273$  для эпидуральных кровоизлияний).

3. У пациентов с ПГО и наличием относительных показаний к реопера-

циям, то есть с промежуточными значениями ключевых критериев: уровня сознания, масс-эффекта и объемов ВЧК, раннее ревизионное оперативное лечение имеет преимущество с точки зрения влияния на исходы лечения в сравнении с выжидательной тактикой с конверсией в отсроченное оперативное лечение ( $p=0,045$ ).

4. Формирование геморрагических осложнений достоверно ассоциировано с увеличением частоты вторичных осложнений ( $p=0,001-0,041$ ).

#### Степень достоверности и апробация результатов

Исследование основано на результатах лечения значительной выборки пациентов в одном из ведущих региональных нейрохирургических центров Российской Федерации. Дизайн исследования, репрезентативность выборки пациентов, обоснование применения тех или иных статистических методов обработки данных характеризуют результаты проведенного исследования как соответствующие принципам доказательной медицины. Класс рекомендаций – «В», уровень доказательности – «3b».

Основные положения диссертационного исследования были представлены на ведущих всероссийских и международных научных конференциях: на XVIII, XIX, XXI Всероссийской конференции с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург 2019, 2020, 2022).

#### Личный вклад автора

Основные положения диссертационного исследования разработаны на основе анализа результатов лечения 1033 пациентов с ОГМ. Из них первичная операция самостоятельно выполнена автором в 34 случаях (3,3%), в роли ассистента в 377 случаях (36,6%). Автором самостоятельно выполнен сбор материала, статистическая обработка, подготовка к публикации результатов исследования, написание текста диссертации и автореферата. При непосредственном участии автора выполнены следующие этапы исследования: определение цели и задач, формулировка выводов, научное обоснование полученных результатов.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику нейроневрологического центра ГБУЗ «НИИ – ККБ№1 имени профессора С.В.

Очаповского», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи», нейрохирургического отделения ГБУЗ "Городская больница №1 г. Новороссийска", нейрохирургического отделения ГБУЗ «Адыгейская республиканская клиническая больница». Результаты диссертации используются в учебном процессе кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

#### Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 3 – в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 4 – в виде тезисов в материалах съездов и конференций, 1 – в виде главы монографии.

#### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 245 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст иллюстрирован 39 таблицами и 36 рисунками. Список литературы содержит 31 отечественный и 227 зарубежных источника.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

#### Общая характеристика клинического материала.

Исследование основано на ретроспективном анализе 1033 клинических случаев хирургического лечения пациентов с ОГМ различных гистологических типов.

Критерии включения: факт открытого хирургического лечения по поводу первичных ОГМ и церебральных метастазов; возраст пациентов 18 лет и старше; наличие архива данных нейровизуализации.

Критерии исключения: пациенты с опухолями гипофизарного ряда, оперированные транссфеноидальным эндоскопическим способом; пациенты, которым была выполнена стереотаксическая биопсия опухолей; пациенты с распространенными опухолями краинобазальной локализации; ранее установленные заболевания

системы крови или кроветворных органов; скрытые врожденные геморрагические заболевания.

Исключение из исследования пациентов с врожденными и приобретенными геморрагическими заболеваниями производилось путем сбора анамнеза и оценки риска, основанной на результатах анкетирования с использованием опросника Всемирного общества по тромбозу и гемостазу. На первоначальном этапе произведен анализ данных контрольной нейровизуализации. Все обнаруженные случаи ПГО были разделены на два основных типа: эпидуральные и паренхиматозные. Каждый тип ПГО, в свою очередь включал, как случаи кровоизлияний, потребовавшие ревизионной операции – «значимые», так и случаи, пролеченные консервативно – «малые».

С точки зрения ключевого для данного исследования анализа ФР все исследуемые были разделены на 2 группы:

- основная группа – пациенты с верифицированными «малыми» и «значимыми» ВЧК (n=237)
- контрольная группа – пациенты без геморрагических осложнений (n=796)

Суммарное число клинических случаев ПГО составило 237, частота возникновения данного вида осложнений – 7,04% (рассчитана, исходя из данных по общему числу пациентов, попадающих под критерии включения, пролеченных за указанный период в лечебном учреждении, n=3366). Количество пациентов основной группы с паренхиматозными ВЧК составило 203, из них 48 «значимых» и 155 «малых». Суммарная частота формирования ВЧК паренхиматозного типа составила 6,03%, «значимые» 1,43%, «малые» 4,60% ( $p<0,05$ ). Число пациентов основной группы с эпидуральными ВЧК составило 54, из них 20 «значимых» и 34 «малых». Суммарная частота формирования ВЧК эпидурального типа составила 1,60%, «значимые» 0,59%, «малые» 1,01% ( $p<0,05$ ).

Пациенты всех групп до/- интраоперационно и после первичного оперативного и ревизионного лечения были обследованы с помощью методик оценки клинико-неврологического статуса, анализа данных нейровизуализации, лабораторных показателей, полученных результатов патогистологического исследования.

Все случаи ПГО отмечены в срок до 30 суток после оперативного вмешательства, что позволило характеризовать формирование ВЧК как осложнения раннего послеоперационного периода по классификации Ibanez et al. (2011). Результаты лечения пациентов оценивались по шкале исходов Глазго на момент выписки из стационара.

#### Анализ факторов риска послеоперационных кровоизлияний

Одно- и многомерный регрессионный анализ был использован для определения влияния различных независимых переменных на развитие ПГО. ФР, значимость которых была подтверждена в моновариационном анализе, были использованы как ковариаты в многомерном анализе, который был выполнен с использованием логистической регрессии. Нами были построены прогностические модели отдельно для паренхиматозных и эпидуральных кровоизлияний, позволяющие определить вероятность возникновения ВЧК в зависимости от наличия различных ФР. Отбор факторов для модели выполнялся способом исключения по методу Вальда.

Выявление общих неспецифических ФР выполнено путем сплошного анализа всех клинических случаев данной выборки. Однако наличие различий в патогенезе формирования ПГО, гистологические особенности тканей опухолей диктовали необходимость поиска узкоспецифических факторов риска. С другой стороны, детальный анализ таких уникальных факторов при разделении всех пациентов в соответствии с гистологическим типом опухоли был невозможен по причине большого разнообразия нозологических форм, малого количества случаев наблюдения для редко встречающихся неоплазий. Результирующим решением, которое позволило найти баланс между указанными противоречащими друг другу аспектами данного исследования, стало проведение наряду со сплошным анализом дифференцированного анализа отдельно для внутримозговых (супратенториальных –

SUPRAIN, субтенториальных – SUBIN) и внемозговых опухолей (супратенториальных – SUPRAEX, субтенториальных – SUBEX).

В построенных прогностических моделях охват составил не более половины от всех ФР (43% для паренхиматозных ВЧК и 48% для эпидуральных ВЧК), а применение в реальной клинической практике подобных регрессионных функций затруднительно. По указанным причинам, основываясь на полученных данных mono- и мультивариационного анализа, нами предложены следующие таблицы расчетов рисков ПГО в нейроонкологической практике (Таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Расчет рисков паренхиматозных кровоизлияний

Основные факторы риска		Баллы
	1	2
Возраст	$\leq 35$ лет	0
	$>35$ лет, $\leq 58$ лет	1,5
	$>58$ лет	2,5
индекс Карновского $\leq 60\%$		2
сахарный диабет		5
нерадикальное удаление опухоли	для внемозговых ОГМ	3
	для внутримозговых ОГМ	18
кровопотеря 500мл и более		2,5
максимальное систолическое АД постоперационно $\geq 160$ мм.рт.ст		6
злокачественное биологическое поведение опухоли (ICD-O code .../3)		2,5
опорожнение опухолевых и перитуморозных кист		5
Сумма по основным ФР (максимально – 43,5 балла) - _____ баллов		
Дополнительные факторы риска		
прием любых препаратов, влияющих на систему гемостаза		1,5
ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь		2
применение фибрин-тромбиновых пен на этапе гемостаза в ложе опухоли (Surgiflo, Floseal)		- 4
продолжительность операции более 3-х часов		1,5
транскортикальное микрохирургическое удаление		2
выбор анатомически менее обоснованного доступа		3
послеоперационный уровень PLT 180 и менее		1,5
Сумма по дополнительным ФР (максимально – 11,5 баллов) - _____ баллов		

## Продолжение таблицы 1

1	2	
<b>Селективные факторы риска</b>		
наличие опухоль-ассоциированной структурной эпилепсии	SUPRAIN + SUPRAEX – 0,5	
множественный характер роста опухоли	SUPRAIN 1,5	
инвазия опухоли в глубинные / стволовые структуры	SUPRAIN + SUBIN 3	
объем опухоли $\geq 40\text{ мл}$	SUPRAIN + SUPRAEX 2,5	
диссекция сосудов сильвиевой щели	SUPRAIN + SUPRAEX 1	
обнажение поперечного синуса, синусового стока	SUBIN + SUBEX 1,5	
применение биохимической навигации с 5-АЛК	SUPRAIN + SUBIN – 3	
Сумма по селективным ФР (максимально для SUPRAIN – 8 баллов, для SUPRAEX – 3,5 балла, для SUBIN – 4,5 балла, для SUBEX – 1,5 балла) - _____ баллов		
Низкий риск (частота формирования ВЧК: суммарная до 5%) SUPRAIN от 0 до 15 баллов SUPRAEX от 0 до 12 баллов SUBIN от 0 до 14 баллов SUBEX от 0 до 11 баллов	Умеренный риск (частота формирования ВЧК: суммарная 5-10%) SUPRAIN от 16 до 34 баллов SUPRAEX от 13 до 24 баллов SUBIN от 15 до 33 баллов SUBEX от 12 до 23 баллов	Высокий риск (частота формирования ВЧК: суммарная более 10%) SUPRAIN от 35 до 63 баллов SUPRAEX от 25 до 43,5 баллов SUBIN от 34 до 59,5 баллов SUBEX от 24 до 41,5 баллов

Таблица 2 – Расчет рисков эпидуральных кровоизлияний

Основные факторы риска	Баллы
1	2
возраст $\geq 65$ лет	2
нарушения ритма сердца	1,5
обширная резекция костных структур основания	5
множественный характер роста опухоли	4
периоперационное лумбальное дренирование	4,5
применение клеевых композиций (фибриновые клеи с функцией распыления – Vivostat, EviCel)	– 6
прием на постоянной основе непрямых антикоагулянтов (варфарин)	3
сложная многокомпонентная пластика ТМО	5

## Продолжение таблицы 2

1	2	
WBC послеоперационно $>14,5 \cdot 10^9/\text{л}$	2	
Сумма по основным ФР (максимально – 27 баллов) - _____ баллов		
Селективные факторы риска супратенториальных ОГМ		
вскрытие полости бокового желудочка	2	
обнажение ВСС	– 2	
площадь трепанации $>60\text{см}^2$	3	
расстояние между периферическими фиксирующими ТМО швами $>3\text{ см}$	2	
отсутствие достаточного количества центральных фиксирующих швов (в соответствии с Таблицей 25)	2	
Сумма по селективным для супратенториальных ОГМ ФР (максимально – 9 баллов) - _____ баллов		
<p>Низкий риск (частота формирования ВЧК: суммарная до 0,8%)</p> <p>Субтенториальные ОГМ: от 0 до 10 баллов</p> <p>Супратенториальные ОГМ: от 0 до 12 баллов</p>	<p>Умеренный риск (частота формирования ВЧК: суммарная 0,8-2%)</p> <p>Субтенториальные ОГМ: от 11 до 18 баллов</p> <p>Супратенториальные ОГМ: от 13 до 20 баллов</p>	<p>Высокий риск (частота формирования ВЧК: суммарная более 2%)</p> <p>Субтенториальные ОГМ: от 19 до 27 баллов</p> <p>Супратенториальные ОГМ: от 21 до 36 баллов</p>

Разработанная балльная оценка степени риска послеоперационных кровоизлияний в хирургии интракраниальных неоплазий позволяет корректировать peri-операционные профилактические меры по предотвращению развития ПГО. Выделенные в ходе исследования статистически доказанные модифицируемые ФР, составили основу мер по профилактике и снижению частоты развития послеоперационных геморрагий. К их числу относятся следующие: уточнение комплаенса приема и сроков заблаговременной отмены препаратов, влияющих на систему гемостаза; выбор хирургического доступа в пользу менее травматичного, с использованием естественных анатомических микрохирургических коридоров; применение комплекса мер по выполнению максимально допустимой радикальности резекции, включая использование навигации с 5-АЛК; применение современных локальных гемостатических средств как на этапе гемостаза в ложе удаленной опухоли, так и

на этапе ушивания ТМО и гемостаза эпидурального пространства; ограничение интраоперационного применения лumbального дренирования; строгое соблюдение правил механической фиксации ТМО. Оценка степени влияния немодифицируемых ФР позволит подбирать персонализированную стратегию лечения: обоснованно регулировать сроки нахождения в палатах реанимационных отделений; корректировать при необходимости сроки послеоперационной компьютерно-томографической диагностики, сдвигать сроки старта профилактики ВТЭО.

### Характеристика послеоперационных кровоизлияний.

На основе данных о механизмах развития кровоизлияний, а также с учетом локализационного признака и хирургических аспектов нами предложена классификация типов послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Типы послеоперационных геморрагических осложнений в нейроонкологии по локализационному признаку

Результаты анализа клинической картины ПГО позволяют утверждать, что в условиях трудностей дифференцировки изменений и отсутствии достоверных различий по частоте проявления неврологической симптоматики в послеоперационном периоде на фоне хирургии ОГМ, первостепенная роль в своевременной диагностике кровоизлияний отводится оценке сроков пробуждения и динамическому контролю уровня сознания пациентов.

В клиническом течении были выделены следующие фазы: первого восстановления сознания и экстубации, «светлого» промежутка, стабилизации или

клинической декомпенсации, клинического выздоровления или отдаленных последствий. Продолжительность фазы первичного восстановления сознания и экстубации в совокупности с фазой «светлого» промежутка – это срок формирования ПГО (исключение - не экстубированные после операции пациенты). Наглядное выражение пиков частоты формирования ПГО в раннем послеоперационном периоде основано на ядерной оценке плотности событий Гаусса-Кернеля (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Временные пики частоты формирования значимых послеоперационных геморрагических осложнений

На основе анализа пиков частоты формирования и вариабельности вышеизложенных фаз клинического течения предложена классификация ПГО по скорости манифестации с выделением остройших, острых, отсроченных и хронических типов клинического течения послеоперационных ВЧК.

Выделение критических периодов формирования ПГО, стратификация пациентов по группам риска на основе факторного анализа, а также рекомендации по оценке радикальности после оперативного удаления ОГМ легли в основу разработки алгоритма компьютерно-томографического контроля с показателем своевременного охвата пациентов с геморрагическими осложнениями в 96,7% (Рисунок 3).

## АЛГОРИТМ ТОМОГРАФИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

**1**

**Сверхраннее КТ головного мозга без контрастирования**

### Сроки выполнения

- непосредственно после окончания и до 6 часов после оперативного вмешательства

### Показания

- интраоперационные трудности с достижением удовлетворительного гемостаза / интенсивные интраоперационные кровотечения
- нарушение предполагаемых сроков пробуждения от общей анестезии
- неадекватное пробуждение от общей анестезии (психомоторное возбуждение, отсутствие восстановления спонтанного акта дыхания при высоком уровне бодрствования)

**2**

**Раннее КТ головного мозга без контрастирования**

- от 7 до 24 часов после оперативного вмешательства

- отрицательная динамика уровня сознания после экстубации по ШКГ на 2 балла и более
- «высокий» риск ВЧК при periоперационной оценке согласно разработанным таблицам расчета

**3**

**МРТ головного мозга / КТ головного мозга с контрастированием**

- 1-3 сутки после оперативного вмешательства

- рутинно всем пациентам при отсутствии противопоказаний (оценка радикальности оперативного вмешательства, верификация большинства бессимптомных ПГО, динамический контроль для пациентов с верифицированными ранее малыми и пограничными геморрагическими осложнениями)

**4**

**Отсроченное динамическое КТ головного мозга и ОГК**

- с 4 по 10 сутки после оперативного вмешательства

- отсроченное клинико-неврологическое ухудшение пациента (при условии нахождения в АРО - одновременное выполнение исследования ОГК с целью исключения инфекционно-воспалительных осложнений)
- повторный динамический контроль для пациентов с верифицированными ранее малыми и пограничными геморрагическими осложнениями)

Рисунок 3 – Алгоритм компьютерно-томографического контроля у нейроонкологических пациентов в раннем послеоперационном периоде

Разработка объективных радиологических критериев – показаний к ревизионным операциям стала результатом анализа компьютерно-томографических данных пациентов. Наряду с волюметрическими параметрами нами предложен параметр величины нарастания ВССС, который позволяет учитывать специфику нейроонкологических пациентов, находящихся предоперационно в разной степени компенсации хронического дислокационного синдрома.

На основе установленных математических закономерностей нами произведен расчет абсолютной величины нарастания ВССС по группам исследуемых ВЧК с учетом значения исходной ВССС (Таблица 3).

Таблица 3 – Средние значения абсолютной величины нарастания ВССС и достоверность различий по группам

Показатель		Median (IQR), мм	p value
Исходная ВССС 0-1 мм	малые	1,0 (1,0-3,0)	p<0,001
	значимые	6,0 (3,0-9,0)	
Исходная ВССС 2-4 мм	малые	1,25 (0,5-1,75)	0,036
	значимые	5,2 (2,5-7,5)	
Исходная ВССС 5 мм и более	малые	0,3 (0-1,6)	p<0,001
	значимые	4,3 (3,0-7,0)	

Таким образом, статистически достоверным пределом увеличения ВССС для пациентов с ПГО, превышение которого являлось критерием в пользу ревизионной хирургии, являлись следующие величины:

- для пациентов без дислокационного синдрома (исходная ВССС 0 и 1 мм) – увеличение ВССС на 6 мм (6 и 7мм соответственно)
- для пациентов с минимальным дислокационным синдромом (исходная ВССС 2-4 мм) – увеличение ВССС на 5 мм
- для пациентов с исходной ВССС 5 мм и более – увеличение ВССС на 4 мм

Объем геморрагического компонента, величина нарастания поперечной дислокации, а также полученные данные о влиянии минимального уровня сознания перед ревизионной операцией на исходы лечения больных (заметная прямая корреляционная связь между баллами по ШКГ и ШИГ, тест Спирмена, Rho = 0,66 при

$p<0,05$ ), легли в основу формулировки абсолютных и относительных показаний к ревизионному оперативному лечению.

Преимуществ с точки зрения влияния на исходы лечения пациентов определенной модальности хирургической ревизионной операции в исследовании выявлено не было. Однако нами отмечено, что при формировании вторично-геморрагических осложнений – декомпрессивные трепанации выглядят рациональной тактикой хирургической коррекции.

Диаграмма исходов лечения наглядно отражает неудовлетворительные результаты повторных хирургических вмешательств (Рисунок 4). Корреляционный анализ между рядом исследованных клинических параметров и исходами лечения не позволил выявить предикторы лучшего прогноза при формировании ПГО.

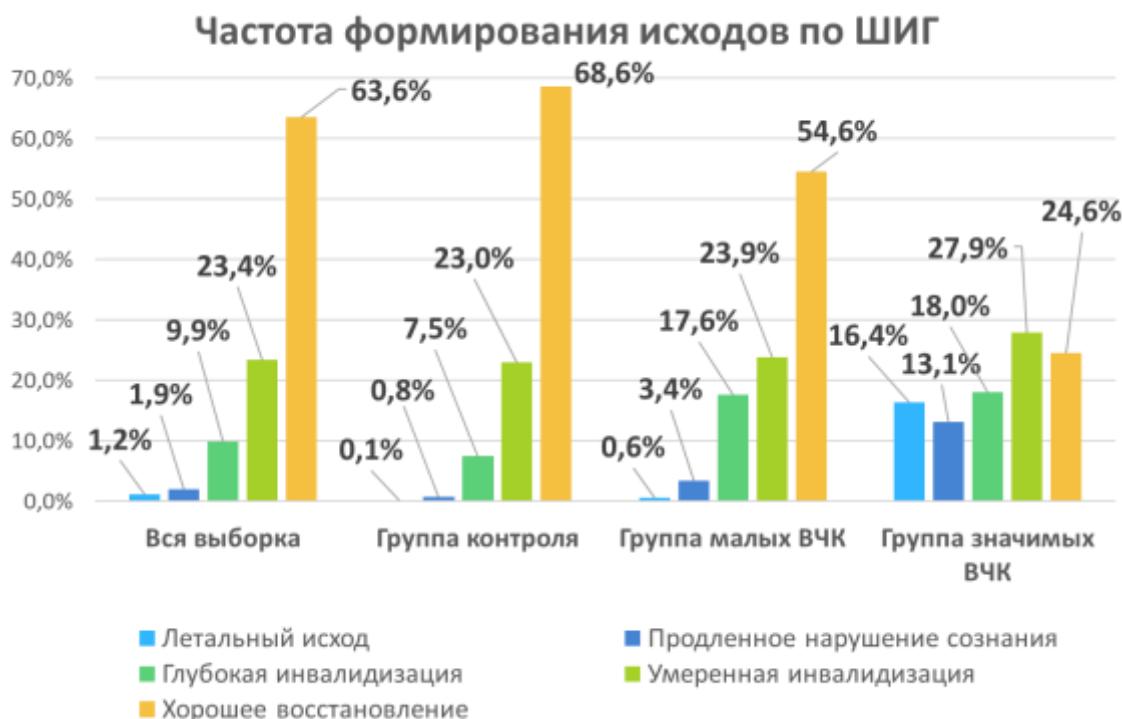


Рисунок 4 – Частота формирования исходов по шкале исходов Глазго среди исследуемых групп пациентов ( $p<0,001$ )

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на развитие альтернативных неинвазивных и малоинвазивных методик лечения онкологических процессов ЦНС, открытое хирургическое удаление будет еще длительное время оставаться одним из основных вариантов лечения большинства внутричерепных опухолей.

Внедрение в исследовании определения ПГО и его дифференцировки, введение критериев понятия «малых» послеоперационных кровоизлияний позволило получить достаточное количество ковариат для многомерного логистического регрессионного анализа ФР. Итогом факторного анализа стала разработка математических моделей, которые отражают мультифакториальный характер формирования ПГО и позволяют периоперационно рассчитывать их суммарный риск.

Предложенная классификация послеоперационных геморрагий по локализационному признаку с учетом хирургических особенностей и механизмов их формирования (Рисунок 1), на наш взгляд, будет способствовать повышению качества сравнительного анализа в будущих исследованиях.

Детальный анализ клинической картины и сроков формирования ПГО позволил расширить данные о фазах клинического течения, темпах формирования осложнений, сформулировать алгоритм компьютерно-томографического контроля. Данные волюметрического анализа ВЧК, предложенная интерпретация параметров дислокационного синдрома в хирургии интракраниальных неоплазий и классическая оценка уровня угнетения сознания легли в основу показаний к консервативному ведению и ревизионному хирургическому лечению.

Полученные данные о более высокой частоте ряда ранних и отдаленных последствий на фоне формирования ПГО и неудовлетворительных исходах ревизионного хирургического лечения отражают суммарный негативный эффект и социальную значимость данного типа осложнений.

## ВЫВОДЫ

- Суммарная частота формирования геморрагических осложнений составила 7,04%, доля послеоперационных геморрагий, потребовавших ревизионной хирургии, составила 1,81%, а «малые» кровоизлияния зафиксированы в 5,23% случаев. Вероятность развития послеоперационных кровоизлияний необходимо оценивать периоперационно с помощью разработанных математических моделей, учитывая влияние и взаимосвязь статистически доказанных факторов риска ( $p=0,001-0,054$ ). Риски геморрагических осложнений определяются как высокие,

средние и низкие при предполагаемой суммарной вероятности формирования паренхиматозных ВЧК соответственно более 10%, 6-10% и до 5%; эпидуральных ВЧК: более 2%, 0,8-2%, до 0,8%.

2. Хирургическое лечение показано пациентам с послеоперационными геморрагическими осложнениями, у которых уровень сознания по ШКГ ниже 11 баллов, величина поперечной дислокации превышает предельно допустимые значения (при исходной ВССС 0 и 1 мм – увеличение на 6 мм; при исходной ВССС 2-4 мм – увеличение на 5 мм; при исходной ВССС 5 мм и более – увеличение на 4 мм, при  $p=0,001-0,036$ ), а объем ВЧК соответствует значимому кровоизлиянию (паренхиматозные и эпидуральные супратенториальные > 45мл; паренхиматозные и эпидуральные субтенториальные > 20мл).

3. Раннее ревизионное хирургическое лечение является предпочтительной тактикой ( $p=0,045$ ) у пациентов с относительными показаниями к хирургическому лечению и промежуточными значениями ключевых параметров угнетения сознания (ШКГ: 11-13 баллов), величины поперечной дислокации (послеоперационная ВССС не превышает предела полученной экспоненциальной зависимости для значимых ВЧК) и масс-эффекта (паренхиматозные супратенториальные 17-45мл, субтенториальные 12-19мл; эпидуральные супратенториальные 16-45мл, субтенториальные 7-19мл).

4. Разработанный алгоритм компьютерно-томографического контроля удовлетворяет стандартам оценки радикальности в нейроонкологии и позволяет своевременно диагностировать 96,7% послеоперационных геморрагий ( $p=0,028$ ).

5. Развитие послеоперационных геморрагических осложнений ассоциировано с увеличением частоты вторичных осложнений. У пациентов с послеоперационными кровоизлияниями достоверно чаще встречаются: формирование грубого резидуального неврологического дефицита ( $p<0,001$ ), экстракраниальные инфекционные осложнения ( $p=0,041$ ), ВТЭО ( $p=0,028$ ), поверхностные раневые инфекции ( $p<0,001$ ), нарушение сроков или отсутствие проведения адьювантного лечения ( $p<0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На догоспитальном этапе необходимо организовывать комплекс мер профилактики послеоперационных геморрагических осложнений. Следует использовать разработанные на основе результатов данного исследования модели периoperационной оценки риска кровоизлияний для подбора персонифицированной стратегии лечения пациентов, которым выполняется открытое микрохирургическое удаление опухолей головного мозга.

2. Ввиду того, что антикоагулянтная терапия в раннем послеоперационном периоде не влияла на риски формирования как паренхиматозных ( $p=0,064$ ), так и эпидуральных ВЧК ( $p=0,273$ ) и достоверных различий по времени старта терапии антикоагулянтами получено не было (на 2-е сутки / на 4-е сутки,  $p=0,549$ ), целесообразно при отсутствии противопоказаний у нейроонкологических пациентов начинать медикаментозную профилактику ВТЭО в максимально допустимые ранние сроки после оперативного вмешательства. Выбор используемых медикаментозных препаратов (нефракционированный гепарин / низкомолекулярные гепарины,  $p=0,515$ ) с точки зрения рисков кровоизлияний значения не имеет.

3. При наличии альтернативных микрохирургических доступов к опухоли с точки зрения профилактики геморрагических осложнений следует стремиться к максимальному использованию естественных микрохирургических коридоров, поскольку оперативные вмешательства, сопровождающиеся грубым нарушением естественного направления хода анатомических структур, сопровождались увеличением рисков паренхиматозных ВЧК в 2-2,8 раза (ОШ от 2,009 до 2,879 при ДИ 95%,  $p<0,001$ ).

4. Для достижения локального гемостаза в условиях пролиферативных зон высокозлокачественных глиальных опухолей отмечена эффективность фибрин-тромбиновых пен, которые достоверно снижают риски кровоизлияний более чем в 3,5 раза (ОШ=3,599 [1,548-8,368], ДИ 95%,  $p=0,002$ ).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Исходя из исторического вектора разработки проблемы ПГО, а также с учетом данных нашего исследования по разнообразию клинико-патогенетических вариантов ПГО в хирургии интракраниальных неоплазий, выглядит целесообразным дальнейшее усиление дифференцировки по нозологическим формам в будущих исследованиях. Также необходимо прицельное всестороннее изучение факторов трансформации малых ВЧК в значимые. С учетом развития и внедрения молекулярно-генетических исследований ОГМ выглядит перспективным поиск мутаций, которые могли бы являться предикторами высокого риска формирования ПГО.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кочарян, В.Э. Структура ранних повторных оперативных вмешательств в хирургии опухолей головного мозга / В.Э. Кочарян, Т.Г. Саркисян, Г.Г. Музлаев и соавт. // Материалы XVIII научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2019. – Том X. – С. 129.
2. Кочарян, В.Э. Результаты хирургического лечения больных с послеоперационными геморрагическими осложнениями после удаления опухолей головного мозга / В.Э. Кочарян, Т.Г. Саркисян, Г.Г. Музлаев и соавт. // Материалы XIX научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – Том XI. – С. 174-175.
3. Кочарян, В.Э. Волюметрические характеристики послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии / В.Э. Кочарян, Г.И. Ковалев, Г.Г. Музлаев и соавт. // Материалы XIX научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – Том XI. – С. 174-175.
4. Кочарян, В.Э. Клинико-патогенетические варианты развития эпидуральных гематом в хирургии опухолей головного мозга / В.Э. Кочарян, Г.И. Ковалев, Г.Г. Музлаев и соавт. // Материалы XIX научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – Том XI. – С. 175.
5. Кочарян, В.Э. Послеоперационные геморрагические осложнения в хирургии вестибулярных шванном: анализ серии из трёх клинических наблюдений.

Обзор литературы / В.Э. Kocharyan, T.G. Sarkisyan, G.I. Kovalev и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.** – 2020. – Том XII, №3. – С. 47-54.

6. Kocharyan, V.É. Тактика оперативного лечения пациентов с послеоперационными геморрагическими осложнениями в хирургии опухолей головного мозга / V.É. Kocharyan, T.G. Sarkisyan, G.I. Kovalev и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.** – 2021. – Том XIII, №2. – С. 43-49.

7. Kocharyan, V.É. Декомпрессивная крациоэктомия в лечении сосудистых осложнений после удаления опухолей головного мозга / V.É. Kocharyan, T.G. Sarkisyan, G.I. Kovalev и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.** – 2022. – Том XIV, №1-1. С. 47-54.

8. Kocharyan, V.É. Флуоресценция в нейрохирургии: монография / С.А. Горяйнов, В.Э. Kocharyan, T.G. Sarkisyan и соавт.; ред. Д. Ю. Усачева. – Москва: Легран Принт, 2024. – Часть 1. – Гл. 3.10. – С. 68-72.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВСС – верхний сагиттальный синус

ВССС – величина смещения срединных структур

ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

ОГМ – опухоли головного мозга

ПГО – послеоперационные геморрагические осложнения

ТМО – твердая мозговая оболочка

ФР – фактор риска

ШИГ – шкала исходов Глазго

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

SUPRAIN – супратенториальные внутримозговые опухоли

SUPRAEX – супратенториальные внемозговые опухоли

SUBIN – субтенториальные внутримозговые опухоли

SUBEX – субтенториальные внемозговые опухоли