

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Музлаев Герасим Григорьевич

Краснодар  
2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Определение и частота формирования послеоперационных геморрагических осложнений в нейрохирургии.....	14
1.2 Классификация, этиология и патогенез геморрагических осложнений после удаления опухолей головного мозга .....	15
1.3 Сроки формирования, клиническая картина и диагностика послеоперационных геморрагических осложнений у нейроонкологических пациентов .....	20
1.4 Факторы риска послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии .....	22
1.5 Проблема безопасности медикаментозной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов нейроонкологического профиля .....	35
1.6 Методики гемостаза в нейрохирургии.....	37
1.7 Системные гемостатические средства в нейрохирургии .....	40
1.8 Тактика ведения и результаты лечения пациентов с геморрагическими осложнениями после удаления опухолей головного мозга .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
2.1 Общая характеристика исследования .....	46
2.2 Технические средства, использованные в процессе лабораторно- инструментальной диагностики и при проведении оперативных вмешательств.....	54
2.3 Характеристика методов обследования пациентов .....	55
2.4 Методология хирургического лечения, особенности анестезиологического пособия и периодизация наблюдения пациентов .....	59
2.5 Методы статистической обработки полученных данных .....	63
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ .....	64
3.1 Общая характеристика факторов риска .....	64

3.1.1 Демографические и поведенческие факторы риска .....	67
3.1.2 Общеклинические факторы риска.....	70
3.1.3 Соматически обусловленные факторы риска.....	71
3.1.4 Опухоль-ассоциированные факторы риска.....	75
3.1.5 Анестезиологические факторы риска .....	84
3.1.6 Хирургические факторы риска .....	89
3.1.7 Лабораторные факторы риска.....	112
3.2 Мультивариационный регрессионный анализ факторов риска .....	116
3.2.1 Прогностическая модель паренхиматозных кровоизлияний.....	116
3.3 Таблицы расчета рисков послеоперационных геморрагических осложнений	121
3.4 Резюме .....	123
<b>ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ</b>	
<b>КРОВОИЗЛИЯНИЙ.....</b>	<b>125</b>
4.1 Механизмы возникновения послеоперационных кровоизлияний .....	125
4.1.1 Топографо-анатомическая классификация послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии .....	125
4.1.2 Хирургические аспекты патогенеза паренхиматозных кровоизлияний.....	126
4.1.3 Хирургические аспекты патогенеза эпидуральных и смешанных кровоизлияний .....	134
4.1.4 Хирургические аспекты патогенеза внепроекционных кровоизлияний .....	136
4.2 Особенности клинической картины кровоизлияний.....	139
4.3 Диагностический алгоритм ведения пациентов.....	148
4.4 Волуметрические характеристики кровоизлияний .....	152
4.5 Методики лечения пациентов. Показания к консервативному ведению и ревизионному хирургическому лечению.....	156
4.6 Ранние и отдаленные последствия геморрагических осложнений .....	163
4.7 Исходы лечения.....	165
4.8 Резюме .....	169
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>172</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>186</b>

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	188
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	189
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	190
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	191
Приложение А .....	219

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Послеоперационные геморрагические осложнения (ПГО) являются одними из наиболее серьезных осложнений любого нейрохирургического вмешательства и частой причиной послеоперационной летальности и инвалидизации больных. Ещё в работах 80-х гг. XX века отмечено, что практика нейрохирургии по своей сути более чувствительна к любым нарушениям гемостаза, чем многие другие хирургические дисциплины (Merriman E. et al., 1979). 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). Однако, несмотря на высокую социальную значимость, недостаточное количество работ и наблюдений посвящено этой проблеме (Lassen B. et al. 2011; Kristensen E.K. et al., 2024).

В имеющейся литературе определение послеоперационного геморрагического осложнения 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 (Dickinson L. et al., 1998; 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 (Touho H. et al., 1986; 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 у разных авторов 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 кровоизлияний. Так, в частности, в хирургии опухолей головного мозга отсутствуют объективные показатели, подобные объему гематомы или величине смещения срединных структур, 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 опухолей головного мозга, 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 факторов риска 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 факторов риска 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 факторов риска 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 внутримозговых новообразований всегда связана с повышенным риском развития послеоперационных геморрагий из-за гипervasкуляризации 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 фактором риска ПГО для нейроонкологических операций, описанным в литературе, остается неполное удаление опухоли, после которого геморрагические осложнения встречаются в 5-6 раз чаще, чем при тотальном удалении (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 и описания клинических случаев (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 жизнеспасующих декомпрессивных трепанаций, также не отражены (Дашьян В.Г. и соавт., 2021; Messori 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 внутричерепного кровоизлияния была повышена репрезентативность выборки и учтены результаты лечения большой когорты пациентов ( $n=187$ ) с послеоперационными геморрагическими осложнениями, пролеченных консервативно ( $p<0,05$ ).

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

Предложена оригинальная топографо-анатомическая классификация типов послеоперационных кровоизлияний, которая наряду с локализационными признаками (паренхиматозные и условно-паренхиматозные, эпидуральные, смешанные, внепроекционные) отражает ключевые патогенетические механизмы



развития геморрагических осложнений (первично-геморрагические, вторично-геморрагические, первичные субарахноидально-субдуральные паренхиматозные кровоизлияния) в раннем послеоперационном периоде ( $p < 0,05$ ).

Впервые была доказана прогностически неблагоприятная роль послеоперационных кровоизлияний, ассоциированных с рядом ранних и отдаленных последствий лечения: достоверно установлено более частое формирование у пациентов с ПГО грубого резидуального неврологического дефицита ( $p < 0,001$ ), развитие экстракраниальных инфекционных осложнений ( $p = 0,041$ ), возникновение ВТЭО ( $p = 0,028$ ), поверхностных раневых инфекций ( $p < 0,001$ ) и нарушение сроков или отсутствие проведения адъювантного лечения ( $p < 0,001$ ).

#### Теоретическая и практическая значимость

Разработанные прогностические модели кровоизлияний позволяют периоперационно рассчитывать риски развития послеоперационных геморрагических осложнений с высокой степенью чувствительности и специфичности (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 послеоперационных геморрагий позволит осуществлять подбор персонифицированной стратегии лечения пациентов с учетом прогнозируемой потребности в средствах системного и топического гемостаза, необходимости коррекции сроков контрольной нейровизуализации, сроков старта профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

Выделенные в ходе исследования особенности фаз и типов клинического течения послеоперационных кровоизлияний позволили разработать селективный для нейроонкологических пациентов алгоритм компьютерно-томографического контроля, который предоставляет возможность выполнять своевременную диагностику в 96,7% случаев геморрагических осложнений ( $p = 0,028$ ).

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 опухолями головного мозга в НИИ-ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского в период с января 2013 года по декабрь 2021 года.

Объект исследования – взрослые пациенты, которым выполнено открытое хирургическое лечение по поводу первичных и вторичных опухолей головного мозга, которые не имели ранее установленных и скрытых врожденных геморрагических заболеваний.

Предмет исследования – послеоперационные геморрагические осложнения (факторы риска, особенности диагностики, клинической картины, тактики и техники оперативного лечения, ближайших результатов хирургического лечения).

Исключение из исследования пациентов с врожденными и приобретенными геморрагическими заболеваниями производилось путем сбора анамнеза, а также оценки риска, основанной на результатах анкетирования с использованием опросника Всемирного общества по тромбозу и гемостазу (Приложение А, Таблица А.2).

Всем пациентам проводилось детальное клинико-неврологическое обследование, которое включало оценку общего функционального и неврологического статуса пациента, верификацию сопутствующей соматической

патологии посредством консультаций смежных специалистов.

Применяемые нейровизуализационные методы исследования позволили получить данные магнитно-резонансной и компьютерной томографии с целью оценки в предоперационном периоде: морфологических особенностей, величины и локализации опухоли, степени выраженности отека головного мозга; в постоперационном периоде: наличие, степень выраженности и характер постоперационного кровоизлияния, наличие очагов отека и ишемии головного мозга, величины смещения срединных структур головного мозга. В дополнение с целью предоперационной оценки ангиоархитектоники и возможной эмболизации афферентных сосудов опухоли по показаниям использовались рентгенхирургические методики.

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

#### Положения, выносимые на защиту

1. Формирование послеоперационных геморрагических осложнений 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 венозных тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде статистически достоверно не оказывает влияния на риски формирования послеоперационных кровоизлияний ( $p=0,064$  для паренхиматозных и  $p=0,273$  для эпидуральных кровоизлияний).

3. У пациентов с геморрагическими осложнениями и наличием относительных показаний к реоперациям, то есть с промежуточными значениями ключевых критериев: уровня сознания, масс-эффекта и объемов кровоизлияний, 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 опухолями головного мозга. 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, обобщение и научное обоснование полученных результатов.

### Научные публикации

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 статей и тезисов в материалах съездов и конференций, 1 – в виде главы монографии.

### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику нейрореврологического 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.

### 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение и частота формирования послеоперационных геморрагических осложнений в нейрохирургии

Под понятием «послеоперационного геморрагического осложнения» в нейрохирургии в самом общем виде принято объединять разнообразные по этиологии и патогенезу кровоизлияния, возникающие в послеоперационном периоде в зоне операционного поля либо ассоциированные с проведением хирургического вмешательства. Но подобная формулировка определения требует уточнения некоторых аспектов (Kalfas I., Little J., 1988).

При ряде патологических состояний в нейрохирургии в зоне операционного ложа наличие некоторого количества остаточной крови ожидаемо. По указанной причине зачастую достаточно сложно провести четкую дифференцировку между ожидаемой остаточной кровью и малыми вновь возникшими кровоизлияниями, клинически протекающими доброкачественно (Fukumachi A. et al., 1985; Bullock R et al., 1990; Desai V.R. et al., 2016; Johnstad C. et al., 2024). В этих условиях одни авторы в качестве кардинального признака ПГО считают верифицированное по данным контрольной нейровизуализации внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) (Fukumachi A. et al., 1985; Touho H. et al., 1986; Izumihara A. et al., 1999; Flint A. et al., 2008; Seifman M.A. et al., 2011; Freyschlag C.F. et al., 2019; Zheng Y. et al., 2023). Существует иная, более распространенная точка зрения, при которой под определение ПГО попадают лишь те клинические случаи кровоизлияний, которые сопровождаются клинико-неврологическим ухудшением и требуют ревизионного оперативного вмешательства (Taylor W. et al., 1995; Samii M., Matthies C., 1997; Dickinson L. et al., 1998; Seifman M.A. et al., 2011; Lassen B. et al., 2011; Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al., 2019).

Вследствие вышеупомянутого противоречия в трактовках термина ПГО различными авторами показатели частоты данного осложнения после интракраниальных операций, описанные в литературе, сильно разнятся, составляя

от 0,8% до 50,0% (Fukumachi A. et al., 1985; Touho H. et al., 1986; Kalfas I., Little J., 1988; Seifman M.A. et al., 2011). Цифры показателя заболеваемости варьировались от 0,8 до 6,9% в исследованиях значимых ПГО с клиническим ухудшением и выполнением ревизионной операции (Kalfas I., Little J., 1988; Bullock R. et al., 1990; Taylor W. et al., 1995; Dickinson L. et al., 1998; Gerlach R. et al., 2003) и от 10,8% до 50,0% исходя из расчетов на основе данных рутинной послеоперационной визуализации (Fukumachi A. et al., 1985; Touho H. et al., 1986; Izumihara A. et al., 1999; Flint A. et al., 2008; Seifman M.A. et al., 2011; Freyschlag C.F. et al., 2019; Zheng Y. et al., 2023). В ряде работ последнего десятилетия стала селективно раскрываться проблема ПГО непосредственно в нейроонкологии (Маряшев С.А. и соавт., 2022). Эти работы стали источником наиболее объективных на данный момент ориентировочных показателей частоты значимых ПГО после удаления опухолей головного мозга (ОГМ), варьирующихся в диапазоне от 0,6% до 2,1% (Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017; Kageji T. et al., 2017).

## 1.2 Классификация, этиология и патогенез геморрагических осложнений после удаления опухолей головного мозга

Наличие факта хирургического вмешательства у пациентов в анамнезе и формирование ложа удаленной опухоли с изменением анатомо-топографических взаимоотношений в паренхиме мозговой ткани не позволяет классически дифференцировать послеоперационные ВЧК на субдуральные, паренхиматозные, вентрикулярные и смешанные варианты. Указанные типы кровоизлияний в хирургии ОГМ имеют схожие механизмы формирования и факторы риска, по этим причинам в литературных источниках рассмотрены совместно как паренхиматозные послеоперационные ВЧК (Забродская Ю.М. и соавт., 2013; Loftus C.M., 2016).

Изменения анатомо-топографических взаимоотношений, возникающие в ходе оперативного доступа: формирование трепанационного окна, жесткая фиксация головы, работа с мозговыми оболочками предполагают наличие

многочисленных уникальных аспектов патогенеза послеоперационных эпидуральных ВЧК (Jeon J.S. et al., 2006; Huang X. et al., 2017; Tyagi G. et al., 2019).

Ключевым уникальным патогенетическим звеном формирования паренхиматозных кровоизлияний в хирургии ОГМ является кровотечение в раннем послеоперационном периоде, возникающее из фрагментов остаточной ткани опухолей при их нерадикальном удалении (Fukumachi A. et al., 1985; Palmer J.D. et al., 1994; Seifman M.A. et al., 2011; De la Garza-Ramos R. et al., 2016; Brokinkel B. et al., 2018; Winther RR et al., 2022; Zhang Y. et al., 2022). Следует отметить, что еще в предоперационном периоде у пациентов с ОГМ формируются функциональные нарушения сосудодвигательной иннервации, приводящие к повышению проницаемости стенок сосудов (Древаль О.Н. и соавт., 2013). Также хорошо известны дисрегуляторные взаимоотношения между прокоагулянтной и фибринолитической звеньями системного гемостаза, наиболее выраженные в крови нейроонколог-ических больных и связанные как с нейрохирургическим вмешательством, так и особенностями неопластического процесса (Тиглиев Г.С. и соавт., 2001; Дрягина Н.В. и соавт., 2013). Опухолевые клетки экспрессируют фактор роста эндотелия сосудов с целью неоваскуляризации и роста опухоли. Эти новые кровеносные сосуды формируются хрупкими и высоко проницаемыми, с выраженными морфологическими изменений в стенках, с аневризматическими расширениями и периваскулярным отеком (Cao R. et al., 2004). Секретируемые опухолевыми клетками матриксные металлопротеиназы разрушают белки внеклеточного матрикса, распространяясь при этом в окружающие ткани. Разрушение матрицы, окружающей кровеносные сосуды, может приводить к их нестабильности и разрыву (Jung S. et al., 2006). Перитуморальные сосуды также имеют морфологические изменения, установленные в исследовании с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), а именно: инфильтрацию наружного слоя опухолевыми клетками, выраженную дистрофию и дезорганизацию гладкомышечных клеток среднего слоя сосудов (Потапов А. А. и соавт., 2019). Описанные выше морфологические изменения сосудов и изменения системного гемостаза являются фоном, предрасполагающим к развитию



паренхиматозных ВЧК в зоне оперативного вмешательства после хирургической резекции ОГМ (Pinggera D. et al., 2016; Zwicker J.I. et al., 2016; Bar-Natan M., Hymes K.B., 2018; Zheng Y. et al., 2023).

Формирование ПГО в хирургии ОГМ по типу истинных субдуральных кровоизлияний происходит крайне редко, и публикации по данной проблематике описывают единичные клинические случаи (Dubey A. et al., 2009; Nozaki T. et al., 2016). Ключевым установленным патогенетическим механизмом их формирования является чрезмерное дренирование спинномозговой жидкости, которое может вызвать деформацию мозга и разрыв мостиковых вен (Nozaki T. et al., 2016). Иной механизм формирования описан для послеоперационных ВЧК по типу хронических субдуральных гематом (Takahashi Y. et al., 1995; Lassen B. et al., 2011). Среди возможных патогенетических звеньев следует отметить следующие: снижение эластичности мозговой ткани на фоне послеоперационного менингита, лучевой и/или химиотерапии и возрастные изменения на фоне обширного вскрытия базальных цистерн, которые провоцируют формирование субгалеального скопления ликвора. Небольшое послеоперационное кровоизлияние и ликвор в субдуральном пространстве стимулирует реакцию мозговых оболочек, что приводит к формированию мембраны хронической субдуральной гематомы (Takahashi Y. et al., 1995). Далее, в соответствии с концепцией локального гиперфибринолиза, возникает цикл затяжных геморрагий в полость гематомы за счет нарушения процессов организации и рассасывания свертков крови (Fujita K. et al., 1993; Petrov A. et al., 2022).

Особым типом паренхиматозных ВЧК в хирургии ОГМ является формирование венозных инфарктов с геморрагической трансформацией (ВИГТ). Наиболее часто данный механизм возникновения ПГО встречается в хирургии конвекситальных менингиом больших размеров и менингиом фалькса / стенки верхнего сагиттального синуса (ВСС) с обширным предоперационным перитуморальным отеком (Jang W.Y. et al., 2012; Chen W.W. et al., 2023). Тот факт, что центральное место в безопасной и эффективной хирургической резекции менингиом занимает знание и максимальное сохранение венозной анатомии

головного мозга, описан многими авторами (Al-Mefty O., Krift A.S., 1996; Kubota M. et al., 1996; Sughrue M.E. et al., 2011). Также нейрохирургам хорошо знакома дилемма между необходимостью облитерации крупных дренажных вен с целью достижения тотальной резекции опухоли и увеличением рисков формирования венозных инфарктов (ВИ) (Al-Mefty O., Krift A.S., 1996; Sood S. et al., 2006; Sughrue M.E. et al., 2011). Формирование ВИ может происходить по двум патогенетическим путям. Первый путь – это повреждение непосредственно крупных венозных коллекторов опухоли либо нарушение оттока в прилегающих дренажных венах вследствие их грубой диссекции от капсулы опухоли или окклюзии синусов. Второй путь – нарушение целостности малого калибра сосудов пиально-корковой венозной системы при интраоперационной потере хирургом плоскости арахноидальной диссекции (Asgari S. et al., 2008; Jang W.Y. et al., 2012). Важным моментом патогенеза является наличие выраженного предоперационного перитуморального отека, который является следствием слабого развития эффективной дренирующей венозной системы опухоли. Следовательно, менингиомы с перитуморальным отеком более склонны к формированию ВИ по второму патогенетическому пути (Tanaka M. et al., 2006). Частота формирования ВИ в целом в открытой краниальной нейрохирургии, по последним данным, составляет около 7%, из них две трети – с геморрагической трансформацией, а одна треть – без геморрагической трансформации. Точные предикторы геморрагической трансформации неизвестны, однако безусловную роль в формировании ВИГТ играет сочетание вышеописанных патогенетических механизмов с тракционной травмой мозговой ткани, возникающей в ходе оперативного вмешательства (Cai Q. et al., 2022; Chen W.W. et al., 2023; Wu Y. et al., 2024).

ПГО по типу послеоперационных эпидуральных гематом (ЭДГ) по отношению к зоне исходной трепанации принято разделять на регионарные, смежные и внепроекционные варианты (Fukumachi A. et al., 1986). Несмотря на рутинное применение мер механической профилактики формирования ЭДГ, в литературе регулярно появляются описания клинических случаев и их серий по данной проблематике (Pichierri A. et al., 2012; Desai V.R. et al., 2016; Wang R.Y. et

al., 2017; Tyagi G. et al., 2019). Послеоперационная внутричерепная гипотензия, которая часто возникает после удаления больших новообразований, может способствовать развитию ЭДГ. На фоне коллапса мозга, сопровождающего быстрое разрешение масс-эффекта, ТМО отделяется от черепа с повреждением экстрадуральных сосудов, формированием разрывов стенок синусов (Zeng M. et al., 2024). Возникает порочный круг кровотечения, способствующий еще большему отслоению ТМО и образованию более крупного сгустка (Fukumachi A. et al., 1986). Данная теория косвенно также подтверждается большим количеством публикаций о формировании послеоперационных ЭДГ на фоне шунтирующих операций (Chauvet D. et al., 2009; Louzada P.R. et al., 2012; Noletto G. et al., 2014; Byrappa V. et al., 2015). Механизм формирования смежных эпидуральных ПГО несколько иной. Они образуются наиболее часто при выполнении больших базальных доступов при исходной обширной диссекции ТМО основания черепа (Akhaddar A. et al., 2022). В послеоперационном периоде эпидуральное кровоизлияние распространяется вниз от нижнего края краниотомии под действием гравитации. Этому способствует также сокращение ТМО и потеря ей эластических свойств, возникающие после коагуляции оболочечных сосудов, что приводит к формированию избыточного свободного эпидурального пространства на основании черепа (Zeng M. et al., 2024).

В подавляющем большинстве случаев ПГО возникают в зоне хирургического вмешательства. Но в литературе имеются отдельные серии сообщений о формировании внепроекционных ПГО (Chalela J.A. et al., 2006; Huang C.Y. et al., 2012; Chung H.J. et al., 2015; Yu J. et al., 2016; Akhaddar A. et al., 2022). Причины их образования могут иметь непосредственную связь с действиями хирурга, как в случаях с формированием внепроекционных эпидуральных ВЧК в зоне установки зубцов скобы жесткой фиксации (Krishnan P. et al., 2016; Gregori F. et al., 2019). Частными случаями внепроекционных паренхиматозных ПГО, возникающих опосредованно и механизм которых до конца не изучен, является формирование мозжечковых кровоизлияний на фоне хирургии опухолей супратенториальной локализации и кровоизлияний в полушариях на фоне хирургии структур ЗЧЯ (Liu F. et al., 2022). Предложено большое количество теорий патогенеза

внепроекционных ПГО, из которых наиболее рациональной выглядит теория мозгового «сдвига» (Sturiale C.L. et al., 2016). Суть ее состоит в том, что под влиянием чрезмерной дегидратации, неправильного позиционирования пациента, избыточного быстрого выведения больших объемов ликвора в мозговой ткани возникает деформация, способная резко затруднить церебральный венозный отток и привести к формированию венозного инфаркта (Doddamani R.S. et al., 2019; Liu F. et al., 2022).

### 1.3 Сроки формирования, клиническая картина и диагностика послеоперационных геморрагических осложнений у нейроонкологических пациентов

Критический период, в течение которого после хирургического вмешательства формируются ПГО, вариабелен, что объясняется рядом субъективных и объективных причин. Во-первых, рядом исследователей срок формирования ПГО определялся как промежуток времени от первоначальной операции до верификации кровоизлияния, независимо от того, было ли это следствием клинического ухудшения состояния пациента или рутинной послеоперационной визуализации (Kalfas I., Little J., 1988; Taylor W. et al., 1995; Gerlach R. et al., 2003). В более поздних работах за срок формирования ПГО принимался период между первоначальной операцией и ревизионной операцией (Desai V.R. et al., 2016). Различия в трактовках сроков формирования кровоизлияний усугубляются отсутствием единого подхода к описанию данного показателя в литературе. К примеру, в исследовании Desai et al. указаны медианные значения и межквартильный размах сроков формирования ПГО, которые составили для операций по поводу опухолей ЦНС 6,4 дня и от 1 до 15 дней соответственно (Desai V.R. et al., 2016). В исследовании Lillemäe et al. описан медианный срок формирования в 2,7 дней для краниотомий в целом, а также указана доля пациентов, оперированных в срок до 24 часов, которая составила 42,3% (Lillemäe K. et al. 2017). В работе Kageji et al. представлена более детальная дифференцировка по срокам манифестации кровоизлияний: в течение 6 часов

сформировались 54,2% случаев ПГО, до 24 часов – 79,2%, до 48 часов – 91,7%, до 72 часов – 95,8% клинических случаев (Kageji T. et al., 2017).

В общем виде анализ темпов развития ПГО большинством автором предполагает выделение острейших, острых, отсроченных и хронических вариантов клинического течения. Однако периодизация этих сроков от исследования к исследованию различается, временные интервалы строго не регламентированы и не обоснованы (Al Saiegh F. et al., 2020; Weller M. et al., 2023).

Информация о клинической картине при формировании ПГО в хирургии ОГМ представлена в литературе крайне скудно и сильно варьируется, в первую очередь в зависимости от функциональной зоны первичной локализации опухоли (Johnstad C. et al., 2024). Ни в одном из имеющихся исследований ПГО не была проанализирована детальная неврологическая картина клинического ухудшения, ее этапы и особенности (Fukumachi A. et al., 1985; Kalfas I., Little J., 1988; Seifman M.A. et al., 2011; Lassen B. et al., 2011; Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al., 2019). Логично предположить, что на фоне формирования резекционной полости и, как следствие, появления дополнительного внутричерепного резервного пространства клинические проявления ПГО в нейроонкологии зачастую носят стертый характер и не соответствуют объему формирующегося компримирующего субстрата (Asgari S. et al., 2008). Появление обусловленного кровоизлиянием очагового неврологического дефицита, который отсутствовал как предоперационно, так и непосредственно после восстановления сознания пациента после хирургического вмешательства, не является обязательным и не может быть надежным признаком клинического ухудшения (Brokinkel B. et al., 2018). В дополнение, тонкие изменения очагового неврологического статуса трудно диагностируемы и мало применимы в реальной клинической практике. В этих условиях именно угнетение сознания и увеличение продолжительности времени пробуждения от наркоза остаются единственными надежными клиническими параметрами для распознавания ПГО (Sanna M. et al., 2004; Munis J.R. et al., 2006; Yu J. et al., 2016; Sharma M.U. et al., 2017).

Диагностика послеоперационных гематом основана на срочном выполнении КТ исследования головного мозга в нативном виде при клиническом ухудшении или обнаружении ПГО на рутинном послеоперационном МРТ/КТ исследовании, которое проводится в срок до 72 часов после операции для оценки радикальности резекции опухоли (Измайлов Т.Р. и соавт., 2020). Сроки выполнения первого послеоперационного нейровизуализационного контроля дискуссионны. В ряде клиник принято выполнение первого рутинного КТ исследования непосредственно после окончания оперативного вмешательства (Chung H.J. et al., 2015). Обоснованность такого подхода весьма спорна, поскольку имеются лишь единичные случаи формирования острейших ПГО немедленно после оперативного вмешательства. Большинство авторов принято ориентироваться на клиническое ухудшение, при отсутствии которого первый нейровизуализационный контроль выполняется через 1 сутки после операции (Arístegui Ruiz M.Á. et al., 2015; Wang C. et al., 2019).

Радиографические признаки большинства типов ПГО хорошо известны и не требуют уточнения (Freyschlag C.F. et al., 2019). Наибольшие затруднения вызывает диагностика венозных инфарктов с геморрагической трансформацией, которая основана на выявлении по данным нейровизуализации мультифокальных субкортикально расположенных зон повышенной плотности с нечеткими контурами с наличием или без зон низкой плотности в перифокальной мозговой ткани (Agrawal D., Naik V., 2015).

#### 1.4 Факторы риска послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии

Основу профилактики геморрагических осложнений в хирургии ОГМ составляет оценка и модификация факторов риска (ФР). В литературе описано большое количество ФР послеоперационных кровоизлияний в нейрохирургии. Однако единого мнения по поводу многих из них относительно влияния на частоту развития ПГО нет. Отчасти это является результатом игнорирования группы «малых» ПГО в исследованиях, что приводит к формированию небольшого

размера контрольных групп с ПГО и снижению уровня достоверности исследований. К примеру, в работах последнего десятилетия величина исследуемой группы с ПГО обычно не превышала 60 пациентов (Lassen B. et al., 2011; Desai V.R. et al., 2016; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al., 2019).

Факторы риска могут быть разделены на модифицируемые и немодифицируемые, а также на общие для всех нейрохирургических операций и специфические, то есть характерные для нейроонкологических операций (Zheng Y. et al., 2023).

К числу описанных в литературе общих факторов риска относятся: возраст, наличие коморбидной патологии, отклонения системного гемостаза, прием антиагрегантов / антикоагулянтов, дефекты хирургического гемостаза, интраоперационное положение «сидя», массивная интраоперационная кровопотеря, периоперационная гипертензия. Специфических факторов риска ПГО для хирургии ОГМ описано небольшое количество. В их числе: гистологическая характеристика, субтенториальная локализация опухолей, размер опухоли, радикальность удаления (Cai Q. et al., 2022).

Пол и возраст. Статистически достоверных различий в частоте формирования ПГО в зависимости от гендерной принадлежности на сегодняшний день нет (Seifman M.A. et al., 2011). В некоторых исследованиях также не обнаружено возрастных различий между группами пациентов с ПГО и контрольной группой (Gerlach R. et al., 2003; Zetterling M., Ronne-Engström E., 2004; Kageji T. et al., 2017). Но все же большинство авторов полагают, что пожилой возраст является значимым независимым ФР формирования ПГО у пациентов (Palmer J.D. et al., 1994; Basali A. et al., 2000; Brell M. et al., 2000; Lassen B. et al., 2011; Wang C. et al., 2019). Единого мнения относительно возрастного порога нет, однако в работе Lassen et al. отмечено, что существует связь между возрастом старше 60 лет и повышенным риском развития ПГО (Lassen B. et al., 2011). В работе Desai et al. возраст также установлен значимым ФР развития ПГО: с 6-ти кратным увеличением риска их развития в возрасте старше 70 лет, 12-ти кратным – в возрасте старше 75 лет (Desai V.R. et al., 2016).

Сопутствующая патология. Сахарный диабет (СД). Единого мнения, является ли СД фактором риска ПГО, нет. С одной стороны, ангиопатии и нарушения заживления ран являются известными осложнениями СД и теоретически должны способствовать послеоперационным кровоизлияниям. Гипергликемия может способствовать увеличению длительности кровотечения, что было подтверждено в исследованиях, обнаруживших корреляцию между высоким уровнем гликемии и увеличением размеров нетравматических гипертензивных гематом с худшими неврологическими исходами (Zheng J. et al., 2018; Zhang F. et al., 2018). С другой стороны, ряд авторов продемонстрировали снижение риска послеоперационных кровотечений при СД, теоретически обосновывая это повышенным осмотическим давлением крови, а следовательно, повышенной вязкостью крови вторичной по отношению к индукции коагуляции и агрегации тромбоцитов (Sacco S. et al., 2024).

Кардиоваскулярные заболевания, которые являются в основном ассоциированы с проявлениями атеросклеротической болезни, и эссенциальная артериальная гипертензия влияют, прежде всего, на процесс ауторегуляции мозгового кровотока. При нарушении динамической церебральной ауторегуляции снижается способность сосудов головного мозга адекватно перфузировать паренхиму мозга в ответ на преходящую интраоперационную ишемию (Reinhard M. et al., 2004). Повышенное внутрисосудистое давление, передаваемое в капиллярное русло, приводит к слабости сосудистой стенки, индуцируя формирование внутричерепных гематом (Gudeman S. et al., 1979). Эссенциальная артериальная гипертензия является основным ФР нетравматических внутричерепных гематом (Sacco S. et al., 2008; O'Donnell M.J. et al., 2010). Дегенеративные изменения в небольших артериальных перфорантах, вызванные гипертензией, увеличивают вероятность их разрыва, что является ключевым механизмом патогенеза гипертонических кровоизлияний (Gross B.A. et al., 2019). Несмотря на теоретическую обоснованность, единого мнения о влиянии цереброваскулярных заболеваний на формирование ПГО в хирургии ОГМ нет.



Гематологические факторы. Достижение хирургом хорошего локального гемостаза зависит, прежде всего от нормального функционирования всех звеньев системы гемостаза. Нормальное функционирование сосудисто-тромбоцитарного механизма, механизма коагуляции и ретракции тромба в сочетании с отсутствием избыточной активации противосвертывающей системы и фибринолиза является одним из ключевых моментов профилактики ПГО. По мнению ряда авторов, именно нарушения в системе гемостаза в виде гипокоагуляции являются ведущей причиной формирования ПГО после интракраниальных вмешательств (Лубнин А.Ю. и соавт., 2018). Врожденные нарушения гемостаза в силу эпидемиологических факторов, ранней манифестации заболеваний, наличия системных проявлений не играют большой роли в формировании ПГО у взрослых пациентов, поэтому не будут рассмотрены в рамках нашего обзора. Нами будут рассмотрены приобретенные нарушения гемостаза, которые могут быть обнаружены в рамках лабораторного скрининга у нейрохирургических больных перед операцией. Стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови, ПТВ, АЧТВ, МНО, уровень фибриногена. ПТВ и АЧТВ широко используются для количественной оценки внутреннего пути каскада коагуляции, а внешний путь часто оценивается с помощью МНО (Zhou J.J. et al., 2018; Wang C. et al., 2019). Однако не следует переоценивать их значимость. К примеру, удлинение АЧТВ и ПТВ дают лишь ориентировочное представление о предполагаемом дефиците факторов свертывания. Их уровень не следует использовать для прогнозирования кровотечения. Эти показатели не изменяются при дефиците фактора XIII,  $\alpha_2$ -антиплазмина или фактора фон Виллебранда, которые могут приводить к массивным кровотечениям (Fager A.M., Hoffman M., 2018). Детальное предоперационное изучение состояния гемостаза пациента должно быть выполнено при положительном анамнезе спонтанных кровотечений, которые, в свою очередь, выявляются путем введения специальных опросников пациентов (Luxembourg B. et al., 2007; Pfanner G. et al., 2007; Gerlach R. et al., 2009). Одновременная полная оценка всех компонентов системы гемостаза невозможна ввиду ограниченного количества лабораторных тестов, применяемых и доступных

в клинической практике (Лубнин А.Ю. и соавт., 2018). По указанной причине в качестве ФР ПГО могут быть рассмотрены лишь следующие показатели и патологические состояния.

Инициальным механизмом остановки кровотечения является образование рыхлой тромбоцитарной пробки, предшествующей и запускающей остальные компоненты гемостаза (Loftus С.М., 2016). Тромбоцитопения, вне зависимости от профилизации пациента, ассоциирована с повышенным риском кровотечения (Palmer J.D. et al., 1994). Большинство авторов считают значимым пороговое количество тромбоцитов ниже  $10^5$  / мкл (Chan К.Н. et al., 1989; Li D. et al., 2017). Но на риски кровотечений, ассоциированных с тромбоцитарным звеном гемостаза, влияют не только количественные показатели уровня тромбоцитов. У пациентов с тромбоцитопенией с острым началом по сравнению с хронической наблюдается большая тенденция к формированию послеоперационных гематом (Chan К.Н. et al., 1989). В то же время не следует игнорировать хроническую тромбоцитопению, которой часто страдают нейроонкологические пациенты из-за угнетения костного мозга или по другим причинам. В этих условиях у пациентов с хронической тромбоцитопенией может быть полезен дополнительный скрининг, такой как тромбоэластография (Li D. et al., 2017). Не следует забывать и о тщательном целенаправленном сборе анамнеза, так как чрезмерное употребление алкоголя пациентом ухудшает функцию тромбоцитов и сокращает срок их жизни (Smith S. et al., 2019). Хроническая или периоперационная анемия также являются описанным ФР с пороговым значением уровня гемоглобина 100 г/л. Исследования пациентов с черепно-мозговой травмой показали, что уровень гемоглобина менее 90 г/л является независимым предиктором плохих исходов лечения пациентов (Lillemäe K. et al., 2017). Фибриноген является конечной мишенью каскада коагуляции и постоянно потребляется во время операции по мере образования фибриновых сгустков. Уровень фибриногена от 1,0 до 2,0 г/л обычно достаточен для обеспечения нормальной функции свертывания, однако более низкие уровни должны восполняться криопреципитатом или другим трансфузатом, содержащим

фибриноген. Серийные измерения фибриногена в плазме могут помочь в диагностике ДВС-синдрома (Zhou J.J. et al., 2018).

Несмотря на то, что ОГМ сами по себе редко вызывают нарушения системного гемостаза, для пациентов все же характерно состояние гиперкоагуляции, ассоциированное с синдромом хронического ДВС (Дрягина Н.В. и соавт., 2013; Eom K.S. et al., 2008). Это обусловлено попаданием в системный кровоток фрагментов опухолевой ткани и мозговой ткани, богатой тромбопластином, на фоне нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Таким образом, запускается каскад внешнего свертывания крови с агрегацией тромбоцитов и активацией фибринолиза, в то время как повреждение эндотелия сосудов активирует внутренний путь свертывания крови (Eom K.S. et al., 2008; Pinggera D. et al., 2016). Оперативное вмешательство в таких условиях может привести к декомпенсации состояния с истощением тромбоцитов и факторов свертывания и чрезмерным фибринолизом, что, в свою очередь, может привести к значительному кровотечению, предпосылки которого отсутствовали изначально (Velez A.M., Friedman W.A., 2011). Сложность состоит в том, что не существует единого теста или набора тестов, которые могли бы точно диагностировать ДВС-синдром. Но низкие уровни ПТВ, АЧТВ, количества тромбоцитов и фибриногена в сочетании с высоким уровнем D-димера позволяют предположить формирование данного патологического состояния. Такие дополнительные лабораторные методики, как тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия и анализ образования тромбина, могут помочь в ранней диагностике ДВС-синдрома, а также сообщить хирургу, находится ли пациент в фазе гиперкоагуляции или гиперфибринолитической фазе (Loftus C.M., 2016).

Применение антиагрегантов. Различные кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания требуют назначения ингибиторов агрегации тромбоцитов. Наиболее часто используются аспирин и тииенопиридины, которые необратимо ингибируют агрегацию тромбоцитов. В различных исследованиях неоднократно сообщалось о высоких рисках ПГО при хирургии на фоне приема данных препаратов (Merriman E. et al., 1979; Palmer J.D. et al., 1994). Поэтому важно

прекратить прием антиагрегантов перед нейрохирургической операцией. Поскольку продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7 дней, данный срок прекращения приема препаратов представляется оптимальным. В экстренных случаях необходимо вводить тромбоцитарную массу, чтобы обеспечить достаточное количество функционирующих тромбоцитов в сочетании с десмопрессина ацетатом, который увеличивает содержание плазменного фактора фон Виллебранда и плазменного фактора VIII, а также увеличивает плотность гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (Feldman E.A. et al., 2019; Kuramatsu J.B. et al., 2019). Наибольшую проблему представляют пациенты с имплантированными стентами, находящиеся на двойной или даже тройной антиагрегантной терапии (Рожченко Л.В. и соавт., 2016; Вязгина Е.М. и соавт., 2019). Необходима тщательная оценка высоких рисков тромбоза стента при полной отмене препаратов с одной стороны, с другой стороны, высокого риска периперационных интракраниальных геморрагий. Единого мнения и однозначного ответа по данному вопросу нет, но большинство экспертов считает необходимым прекращать прием препаратов, так как ранние периперационные риски формирования ПГО в нейрохирургии выше рисков тромбозов. Это гипотеза обосновывается еще и тем, что среднее время формирования тромбозов после прекращения антиагрегантной терапии составляет от 8,5 до 25,8 дней (Collet J.P. et al., 2000; Collet J.P. et al., 2004; Albaladejo P. et al., 2004; Ferrari E. et al., 2005). Альтернативой полной отмене препаратов может быть применение «мостиковой» терапии дезагрегантами короткого действия (Лубнин А.Ю. и соавт., 2016; Picket A.M. et al., 2010; Sedat J. et al., 2014).

Применение антикоагулянтов. Пациенты с искусственными клапанами сердца, рецидивирующими тромбоэмболиями легочной артерии и постоянными формами нарушений ритма сердца принимают антикоагулянты (Лубнин А.Ю. и соавт., 2016). Наиболее распространенные из них – это нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и варфарин. Нефракционированный гепарин, как и низкомолекулярные гепарины, используется в составе мостиковой терапии при отмене варфарина или в периперационном периоде для

предотвращения венозных тромбоэмболических осложнений (Лубнин А. Ю. и соавт., 2018). Использование данных препаратов периоперационно в некоторых исследованиях показало увеличение рисков формирования ПГО (Dickinson L. et al., 1998). Поэтому в нейрохирургической среде распространено достаточно сдержанное отношение к назначению периоперационных антикоагулянтов. Опрос американских нейрохирургов показал, что они склонны недооценивать риск тромбоэмболических осложнений после операций на головном мозге и стараются избегать использования химиопрофилактики, отдавая предпочтение механической профилактике (Carman T.L. et al., 2003). Однако в большинстве современных исследований подтверждена безопасность периоперационного применения антикоагулянтов (Constantini S. et al., 2001; Zareba P. et al., 2014; Jeraq M. et al., 2017). Поэтому общепринятой практикой является назначение гепарина и его аналогов не ранее, чем через 24 часа после оперативного вмешательства (Gerlach R. et al., 2003; Kleindienst A. et al., 2003; Jeraq M. et al., 2017). Одна из причин безопасности применения гепарина и его аналогов – это малые сроки элиминации из организма при необходимости, которые составляют для гепарина около 1 часа после внутривенного введения, и возможность инактивации протамина сульфатом в экстренных случаях. Несмотря на относительную безопасность, в литературе регулярно появляются публикации небольших серий клинических случаев ПГО на фоне применения гепарина и его аналогов (Shusterman M. et al., 2020). Необходим обязательный контроль АЧТВ в динамике с его значениями на уровне верхней границы нормы или не превышающем в 1,5 раза исходные показатели у пациента (Shusterman M. et al., 2020). Для длительно действующего антикоагулянта варфарина в плановой нейрохирургии проблема применения практически решена. Разработана схема перехода на короткодействующие антикоагулянты с последующей их отменой непосредственно перед операцией, как указано выше. Возобновляется применение на 2-3-е сутки после интракраниальной операции под контролем МНО (Лубнин А. Ю. и соавт., 2018). При использовании пероральных антикоагулянтов нового типа, таких как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, применение мостиковой терапии не является необходимым. Отмена препаратов

перед операцией происходит в течение 1-2 суток при нормальном клиренсе креатинина, а достижение терапевтического эффекта происходит в течение нескольких часов после возобновления приема препаратов (Loftus С.М., 2016; Shusterman M. et al., 2020).

Позиционирование пациента. Ряд авторов полагают, что интраоперационное положение больного «сидя» ассоциировано с более высокими рисками развития ПГО. Боковая и прон-позиция могут иметь преимущества по сравнению с положением сидя в контексте геморрагических осложнений: гравитационное смещение полушарий при положении больного «сидя» снижает внутричерепное давление (ВЧД) и сокращает перитуморальные вены, уменьшая вероятность массивных интраоперационных венозных кровотечений, что может привести к игнорированию кровоточащих вен до развития ПГО (Seiler R.W., Zurbrügg H.R., 1986; Yamakami I. et al., 2004). Существует также теория «перфузионного прорыва». Обоснование этой теории состоит в том, что снижение артериального кровотока в положении «сидя» вызывает контролируемую анестезиологической бригадой интраоперационно ишемию, которая затем, при принятии положения лежа в послеоперационном периоде, сменяется прорывом гиперперфузии в ранее ишемизированной ткани (Zetterling M., Ronne-Engström E., 2004). Следует, однако, отметить, что несмотря на то, что вышеописанные теории выглядят теоретически обоснованными, увеличения риска развития ПГО при операциях в положении «сидя» во многих исследованиях выявлено не было (Samii M., Matthies C., 1997; Samii M., Gerganov V., 2013; Himes B.T. et al., 2017; Vychopen M. et al., 2023).

Интраоперационная кровопотеря, интраоперационные гемотрансфузии и длительность оперативного вмешательства традиционно считаются ФР развития ПГО (Zetterling M., Ronne-Engström E., 2004; Seifman M.A. et al., 2011). Одними из первых Zetterling and Ronne-Engstrom сообщили, что величина кровопотери в 500 мл и более ассоциирована с более высокими рисками развития ПГО (Zetterling M., Ronne-Engström E., 2004). Связь большой интраоперационной кровопотери с увеличением числа случаев ПГО обосновывалась авторами снижением количества циркулирующих тромбоцитов и истощения факторов свертывания крови. В

исследовании Rajagopalan et al. было обнаружено, что пациенты, у которых потеря объема циркулирующей крови составила более 20%, имели более высокую суммарную частоту послеоперационных осложнений, в том числе и геморрагических, а возрастание периоперационных рисков осложнений было пропорционально увеличению кровопотери (Rajagopalan et al., 2019). Переливание компонентов крови в нейрохирургии имеет прямую сильную корреляционную связь с послеоперационными осложнениями, что было показано в большом ретроспективном исследовании Rolston et al. (Rolston J.D. et al., 2013). Однако ни в одном из крупных исследований последних лет, непосредственно касающихся ПГО, данной связи обнаружено не было (Lassen B. et al. 2011; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al. 2019). Причиной этому является внедрение комплекса методов кровесбережения в сочетании с особенностями хирургической тактики: эмболизация сосудов опухоли, тщательное планирование доступа, глубокая коагуляция стромы опухоли на этапе «внутренней декомпрессии» опухоли, первоочередная коагуляция питающих опухоль сосудов, оптимизация скорости удаления опухоли, применение аппаратной реинфузии (Матуев К.Б. и соавт., 2013). Дополнительную роль играет совершенствование методик гемотрансфузии и снижение уровня триггеров для переливания компонентов крови (Ali Z. et al., 2014; Bar-Natan M., Hymes K.B., 2018). Так, по данным Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, проблема кровопотери в нейроонкологии перестала быть актуальной, так как в среднем при удалении опухоли данный показатель составляет от 100 до 400 мл (Дрягина Н.В. и соавт., 2013). Перспективным вектором исследований было бы выделение по аналогии с практикой детской нейрохирургии групп высокого, среднего и низкого риска по кровопотере. Однако появление указанной дифференцировки было обусловлено особенностями педиатрической нейрохирургии: малым объемом циркулирующей крови, большим процентом сердечного выброса, направленного к голове, незрелостью факторов свертывающей системы, ограничениями применения аппаратной реинфузии (Матуев К.Б. и соавт., 2013). Все вышеперечисленное не столь актуально для взрослой нейрохирургии. Относительно взаимосвязи между

длительностью нейрохирургических операций и увеличением рисков ПГО в литературе имеются единичные работы. К примеру, в публикации Kageji et al. были получены данные об увеличении рисков ПГО в случаях, когда продолжительность оперативного вмешательства превышала 10 часов (Kageji T. et al., 2017).

Периоперационное артериальное давление. С момента публикации ключевого для нейрохирургии исследования в данной области Basali et al. периоперационная гипертензия считалась одним из важнейших факторов риска развития ПГО. Авторы установили, что артериальное давление более 160/90 мм.рт.ст. в периоперационном периоде значительно предрасполагает к развитию ПГО (Basali A. et al., 2000). На фоне периоперационной гипертензии возникает срыв ауторегуляции мозгового кровотока. Имеющийся в большинстве случаев при опухолях вазогенный отек приводит к еще большему увеличению ВЧД, в результате чего сформированные интраоперационно сгустки могут быть разрушены при компенсаторном повышении церебрального перфузионного давления (Jang W.Y. et al., 2012). При этом данные различных исследований крайне неоднозначны. В одних исследованиях сообщается о статистически незначимом повышении цифр АД в группе ПГО в сравнении с контрольной группой и утверждается снижение роли этого фактора в связи с улучшением анестезиологического обеспечения (Wang C. et al. 2019; Perez C.A. et al., 2020). В других исследованиях влияние данного ФР не подвергается сомнению, поскольку эпизоды периоперационной гипертензии обнаруживаются в 75-84,6% случаев ПГО (Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017). Последние цифры выглядят убедительными, так как косвенно подтверждаются данными о частоте использования антигипертензивных средств в периоперационном периоде, которая достигает 60–90% (Bebawy J.F. et al., 2015). Особое внимание должно быть уделено контролю АД в раннем послеоперационном периоде. Значимость данного вопроса определила появление в литературе специального термина: «посткраниотомическое возникновение гипертензии» (от англ. РСЕН – postcraniotomy emergence hypertension) (Hoxha A. et al., 2005). Данный термин определяется как значительное повышение АД (более 20% от порогового уровня)



требующее медикаментозной коррекции, которое чаще всего происходит в интервале от 2 до 6 часов после интракраниальной операции и может продолжаться до 24-48 часов (Perez C.A. et al., 2020). Но большинство исследований феномена посткраниотомического возникновения гипертензии у нейрохирургических пациентов ограничиваются периодом наблюдения 30–120 минут после прекращения анестезии (Bilotta F. et al., 2008; Goma H.M., Ali M.Z., 2009; Bekker A. et al., 2010). Авторы также не сообщают методики контроля АД в раннем послеоперационном периоде. Развитие послеоперационного мониторинга позволяет анализировать графики трендов АД, контролировать его как непрерывно инвазивно, так и дискретными частыми измерениями. В любом случае неизменной ключевой мерой профилактики остается исключение пиковых скачков АД, которая требует мягкого выхода из наркоза с подавлением стрессовых реакций на хирургическую травму и экстубацию (Goma H.M., Ali M.Z., 2009; Mazerand E. et al., 2019). Ряд авторов с этой целью придерживается строгого анестезиологического протокола, включающего глубокую опиоидную анальгезию для устранения любых резких подъемов АД в момент выполнения и сразу после краниотомии, а пробуждение от наркоза задерживается в среднем на 1,5–2 часа после нейрохирургической операции (Vassilouthis J. et al., 1999). В одном из исследований авторы обнаружили обратную корреляцию между интраоперационной инфузией вазопрессоров и рисками развития ПГО, которая, вероятно, отражает устойчивое снижение АД у пациентов, которым потребовалась инфузия адреномиметиков (Friedman J.A. et al., 2001).

Опухоль-ассоциированные факторы риска. Исследований, в которых выявлены специфические факторы риска ПГО в хирургии ОГМ, в мировой литературе не более десятка. Самый известный из них – нерадикальное удаление опухоли. Однако работ, действительно подтверждающих это, тоже небольшое количество (Wilson C., 1993; Seifman M.A. et al., 2011; Brokinkel B. et al., 2018; Winther RR et al., 2022; Zhang Y. et al., 2022). Гистологическая характеристика опухоли в ряде работ определена как фактор риска развития ПГО. Так, хорошо известна гипervasкулярная природа гемангиобластом особенно солидного

варианта, и в работе Kageji et al. выявлен статистически связанный риск развития ПГО при их удалении (Cui H. et al., 2017; Kageji T. et al., 2017; Ujihara M. et al., 2018). Palmer et al. показали повышенный риск ПГО при менингиомах по сравнению с внутримозговыми опухолями (Palmer J.D. et al., 1994). Только в 2019г. Wang et al. впервые описали размер опухоли как независимый фактор риска ПГО в хирургии ОГМ. Авторы предположили, что это обусловлено большими размерами операционного ложа, снижением ВЧД после удаления опухолей больших размеров и повреждением ткани головного мозга, вызванным чрезмерной ретракцией (Wang S. et al. 2019). На основе этих данных можно предположить, что максимально раннее хирургическое лечение ОГМ может снизить частоту ПГО. В некоторых исследованиях есть указание на субтенториальную локализацию опухоли как фактор риска развития ПГО (Palmer J.D. et al., 1994; Kageji T. et al., 2017).

Особые факторы риска эпидуральных кровоизлияний. К предикторам развития ЭДГ относятся: краниотомия по поводу крупных размеров опухолей с предоперационным масс-эффектом, послеоперационный коллапс мозга, большие размеры трепанационного окна, краниотомия над церебральными венозными синусами, вскрытие венозных выпускников, базальные доступы с диссекцией мышечных массивов (Fukumachi A. et al., 1986; Chalela J.A. et al., 2006; Chauvet D. et al., 2009; Louzada P.R. et al., 2012; Huang C.Y. et al., 2012; Noleto G. et al., 2014; Byrappa V. et al., 2015; Chung H.J. et al., 2015; Krishnan P. et al., 2016; Desai V.R. et al., 2016; Yu J. et al., 2016; Gregori F. et al., 2019). К стандартным мерам механической профилактики относят: подшивание ТМО по периферии трепанационного окна и к центру костного лоскута, вакуумное дренирование эпидурального / субгалеального пространств по Редону. Однако, несмотря на общепризнанность и повсеместную распространенность, их безусловная положительная роль в профилактике ЭДГ рядом автором также подвергается сомнению как с точки зрения эффективности, так и по причине возможной индукции вторичных осложнений (Choi S.Y. et al., 2015; Eroglu U. et al., 2021; Kim H.B. et al., 2024).

### 1.5 Проблема безопасности медикаментозной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов нейроонкологического профиля

Среди возможных осложнений раннего послеоперационного периода у онкологических пациентов, формирование которых сопряжено с увеличением уровня послеоперационной летальности и ухудшением функциональных исходов лечения, одно из ведущих значений имеют венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). По данным реестра Национальной программы улучшения хирургического качества США (NSQIP) (2005–2015 гг.), частота ВТЭО в течение раннего послеоперационного периоде у пациентов с первичными злокачественными ОГМ составила 4,1%, что более чем в 3 раза превышало риски формирования ПГО (1,3%) (Senders J.T. et al., 2018). Частота ВТЭО в первые 3 месяца после операции неуклонно возрастает и достигает суммарного показателя в 21% (Fadul C. et al, 1988; Simanek R. et al., 2007; Marcus L.P. et al., 2014; Smith T.R. et al., 2014; Missios S. et al., 2015; Streiff M.B. et al., 2015).

Основа предотвращения ВТЭО – сочетание механической профилактики и терапии антикоагулянтами. Согласно селективному для нейрохирургии алгоритму определения риска венозных тромбоэмболических осложнений, разработанному А. В. Бервицким и соавт., подавляющее большинство пациентов с новообразованиями ЦНС относятся к группе высокого риска ВТЭО. Следовательно, данному контингенту пациентов требуется проведение фармакопрофилактики ВТЭО (Бервицкий А.В. и соавт., 2021).

Однако ряд авторов сообщают о повышенном риске постоперационных кровоизлияний на фоне профилактической антикоагулянтной терапии (Dickinson L. et al., 1998; Zwicker J.I. et al., 2016). Результаты указанных исследований также неоднозначны. Существующие мнения варьируются от безусловного статистически значимого роста частоты ПГО на фоне антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде (Dickinson L. et al., 1998; Algattas H. et al., 2018) до их малой статистической значимости и отсутствии влияния на исходы заболевания (Hamilton M.G. et al., 2011; Wang X. et al., 2021).

Ряд исследователей не обнаружили увеличения рисков ПГО при проведении профилактической антикоагулянтной терапии (Zwicker J.I. et al., 2016). И опять же, мнения авторов, придерживающихся данной точки зрения, несколько различаются. Абсолютная безопасность комбинированной профилактики подтверждена исследованиями 2018 года N. R. Khan et al., S. Chibbaro et al. (Khan N.R. et al., 2018; Chibbaro S. et al., 2018). В исследовании Бервицкого и соавт. авторы приходят к выводу о том, что ВЧК, которое развилось на фоне применения фармакопрофилактики ВТЭО, протекало более тяжело (Бервицкий А.В. и соавт., 2021).

Нерешенным остается вопрос сроков старта тромбопрофилактики. В Российских клинических рекомендациях «Первичные опухоли центральной нервной системы» от 2020г. указано, что в периоперационном периоде для предупреждения ТЭЛА, начиная с 3-х суток после операции, пациентам с ОГМ рекомендовано назначение терапии низкомолекулярными гепаринами (Измайлов Т.Р. и соавт., 2020). В клинических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен» (2023) Ассоциации флебологов России когорты нейрохирургических пациентов в главе по профилактике ВТЭО у больных хирургического профиля полностью проигнорирована. Единственной селективной для нейрохирургии практической рекомендацией стало указание на необходимость назначения антикоагулянтов в профилактических дозах не ранее чем через 48 ч. после возникновения нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу (Селиверстов Е.И. и соавт., 2023). Определение сроков начала тромбопрофилактики всегда базировалось на сроках наибольших рисков развития ВЧК, которые также разнятся от исследования к исследованию. Следует отметить наличие работ со стартом первой профилактической дозы антикоагулянтов в течение 1-2 суток после нейрохирургического вмешательства, в которых не было отмечено увеличения рисков ПГО (Kleindienst A. et al., 2003).

Несмотря на противоречивость вышеизложенных данных, одновременное снижение рисков ВТЭО и частоты формирования ПГО не выглядит взаимоисключающей задачей (Wang X. et al., 2021). Среди точек приложения и

векторов развития решения данной проблемы следует выделить следующие. Во-первых, разные сроки манифестации геморрагических и венозных тромбозмболических осложнений позволят в перспективе построить модели прогнозирования ВТЭО и ПГО по аналогии со шкалой Каприни для хирургических больных. На основе указанных моделей каждый пациент получит индивидуальный профиль риска, в соответствии с которым и будет проводиться фармакологическая профилактика в раннем послеоперационном периоде (Gupta V. et al., 2022). Во-вторых, существующее разнообразие препаратов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, пероральные антикоагулянты) обуславливает возможность варьировать как фармакологический препарат, так и его дозировку с целью подбора наиболее эффективной и безопасной персонифицированной фармакопрофилактики ВТЭО (Jeraq M. et al., 2017). В-третьих, в повседневной практике клинически бессимптомные ВТЭО обычно не выявляются и не лечатся, и неясно, существенно ли выявление этих случаев в перспективных исследованиях поменяет клиническое ведение пациентов (Kodadek L.M., Haut E.R., 2016). Расширение диагностических возможностей с возможностью выполнения рутинного скринингового УЗ-исследования вен нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде и КТ-ангиографии для верификации бессимптомных вариантов ТЭЛА, возможно, станет источником дополнительных данных по указанной проблематике. Профилактика ВТЭО в обозримой перспективе останется предметом больших дискуссий и тщательного взвешивания у пациентов нейроонкологического профиля (Баранич А.И. и соавт., 2023; Burdett K.V. et al., 2023).

## 1.6 Методики гемостаза в нейрохирургии

Контроль кровотечения в нейрохирургической ране является ключом к успеху при любой нейрохирургической операции и предотвращению серьезных осложнений, таких как послеоперационные кровоизлияния (Paulo D. et al., 2018). Условия «ограниченных и глубоких» хирургических коридоров в нейрохирургии

трактуют невозможность выполнения основного этапа операции даже при небольшом кровотечении из-за полной утраты анатомических ориентиров хирургом. Для решения описанной проблемы в арсенале нейрохирургов имеется набор механических, химических и термических гемостатических средств локального применения (Foss-Skiftesvik J., Bech-Azeddine R., 2017; Delawan M. et al., 2023).

В последние годы в этой области произошло значительное развитие благодаря появлению новых продуктов с различными показаниями, эффектами и ценами. Широкий выбор топических гемостатиков стал доступен в качестве дополнительных мер для улучшения гемостаза во время хирургических вмешательств в случае, если сохраняется остаточное кровотечение, несмотря на правильное применение обычных методов контроля кровотечения. Проблемой является тот факт, что молодые хирурги приобретают опыт в применении средств локального гемостаза, наблюдая за старшими коллегами, чья практика и обоснование использования гемостатических средств не обязательно согласуются или оправдываются глубоким знанием активного содержания, механизма действия, показаний или противопоказаний (Foss-Skiftesvik J., Bech-Azeddine R., 2017). Доказательством указанному суждению является наличие целого ряда ошибок применения топических гемостатиков, описанных в литературе: недооценка эффекта компрессии невральных структур при «набухании» пассивных гемостатиков; отсутствие плотного механического контакта гемостатиков с краями раны; несоблюдение времени экспозиции; повторный срыв тромба аспиратором при удалении излишков гемостатиков; неверное комбинирование гемостатиков и применение топических гемостатиков без оценки состояния системы гемостаза пациента (Giammalva R.G. et al., 2021).

Локальные химические гемостатические средства делятся на пассивные и активные, механические и биологически активные препараты (Гринь А.А. и соавт., 2020). Механизм работы пассивных / механических гемостатиков основан на действии на первичный / клеточный гемостаз, результатом чего является образование инициального тромбоцитарного сгустка. Реализуется данный

механизм путем создания матрицы для абсорбции компонентов крови и последующей тампонады кровоточащих тканей, как это происходит в случае применения желатиновых губок, микрофибриллярного коллагена и микропористых полисахаридных гемисфер, либо через образование гематинсодержащего сгустка благодаря кислотным свойствам окисленной целлюлозы. Необходимо помнить, что дисфункция тромбоцитов и тяжелая тромбоцитопения уменьшают их эффективность (Abbot W.M., Austen W.G., 1975). Показаниями к применению пассивных гемостатиков являются капиллярные кровотечения по типу «Просачивание» и кровотечения из венул и артериол по типу «Натекание» (Lewis K.M. et al., 2017).

Механизм действия активных гемостатиков основан на влиянии как на первичный / клеточный гемостаз, так и на вторичный / гуморальный гемостаз с образованием прочного, стабилизированного сетью нитей фибрина сгустка. Реализуется механизм посредством донорского тромбина и / или фибрина. Существует принципиальная разница в генезе локального гемостаза при применении активных гемостатиков. Тромбин-содержащие препараты ферментативно катализируют растворимый фибриноген до нерастворимого фибрина. Поэтому в любой ситуации, когда имеется недостаточность фибриногена, к примеру, при ДВС-синдроме, они будут иметь ограниченную эффективность (Arand A.G., Sawaya R., 1986). Распространенной ошибкой нейрохирургов является применение комбинации препаратов тромбина с окисленной целлюлозой, что абсолютно недопустимо, так как тромбин денатурируется из-за низкого pH окисленной целлюлозы (Lew W.K., Weaver F.A., 2008). В фибрин-содержащих клеях используется комбинация человеческого тромбина и фибриногена. Поэтому при доставке в ткань два компонента раствора образуют стабильный полимеризованный фибриновый сгусток, таким образом функционируя полностью независимо от внутреннего каскада свертывания крови пациента (Martinowitz U., Saltz R., 1996). Показаниями к применению активных гемостатиков являются кровотечения из вен малого и среднего калибра и артерий по типу «Активное» и «Струйное» (Гринь А.А. и соавт., 2020).

В целом биологически активные кровоостанавливающие средства местного действия более эффективны, чем механические, когда речь идет об умеренных типах кровотечений, но они обычно требуют времени на подготовку, в отличие от механических, и стоят значительно дороже (Eyüpoglu I.Y. et al., 2023).

### 1.7 Системные гемостатические средства в нейрохирургии

Положительные эффекты применения фармакологических препаратов, которые помогают в достижении стойкого гемостаза с целью уменьшения кровотечения во время различных нейрохирургических операций, всегда ограничены увеличением рисков тромботических осложнений (Loftus C.M., 2016). Наиболее распространено в нейрохирургии применение следующих системных гемостатиков (Seifman M.A. et al., 2011).

Группа антифибринолитиков включает транексамовую кислоту, эпсилонаминокапроновую кислоту и аprotинин. Метаанализ рандомизированных исследований различных хирургических пациентов, изучающих использование транексамовой и эпсилонаминокапроновой кислот в плановой хирургии, показал снижение интраоперационной кровопотери и необходимости переливания эритроцитарной массы (Henry D.A., 2011). Учитывая, что большая интраоперационная кровопотеря считается рядом авторов фактором риска ПГО, терапия антифибринолитиками может иметь потенциальную пользу (Zetterling M., Ronne-Engström E., 2004). Необходимо, однако, отметить, что в одном из исследований по применению эпсилонаминокапроновой кислоты с целью профилактики повторного кровоизлияния при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии обнаружено 8-кратное увеличение частоты тромбоза глубоких вен конечностей (Pickett A.M. et al., 2010). Среди негативных эффектов описаны случаи значительного падения АД при быстром внутривенном введении эпсилонаминокапроновой кислоты (Loftus C.M., 2016).

В отличие от транексамовой кислоты и эпсилонаминокапроновой кислоты, которые подавляют протеолитическую активность плазмина и превращение



плазминогена в плазмин путем активации плазминогена, апротинин имеет более широкий спектр ингибирования протеаз (Cerit L., 2018). Данные исследований по его применению противоречивы. Так, в ряде работ были высказаны опасения относительно тромбоемболических и ренальных осложнений после применения апротинина и более высокой смертности при применении у кардиохирургических больных (Mangano D.T. et al., 2007; Henry D.A. et al., 2011). В нейрохирургических исследованиях использование апротинина значительно снижало периоперационную кровопотерю и не увеличивало послеоперационные тромботические риски (Palmer J.D. et al., 2003; Schisano G., Nina P., 2005).

Десмопрессин вызывает повышение уровня фактора VIII и стимулирует эндотелий сосудов высвобождать фактор фон Виллебранда. Препарат используется для сокращения времени кровотечения и коррекции дисфункции тромбоцитов, поэтому перед применением рекомендуется выполнять тромбоэластографию (Feldman E.A. et al., 2019; Ching-Gonzalez A. et al., 2020).

Активированный VII рекомбинантный фактор обладает уникальным механизмом действия, который развивается только в месте повреждения сосудистой стенки и зависит от нормального уровня фибриногена, отсутствия гипокальциемии и тромбоцитопении. В исследовании относительно применения VII фактора при геморрагическом инсульте показано, что его введение в течение 4 часов от манифестации заболевания способствует ограничению роста гематомы, снижает смертность и улучшает функциональные результаты через 90 дней (Mayer S.A. et al., 2005). Ограничения применения связаны с высокой стоимостью и рисками тромботических осложнений (Лубнин А. Ю., 2018). Необходимо отметить, что именно VII рекомбинантный фактор одобрен как терапия последней линии при рефрактерном кровотечении, резистентном к введению гемостатических факторов и тромбоцитарной массы у пациентов с приобретенными гемостатическими нарушениями (Stratmann G. et al., 2003).

## 1.8 Тактика ведения и результаты лечения пациентов с геморрагическими осложнениями после удаления опухолей головного мозга

Учитывая малое количество публикаций по проблеме послеоперационных геморрагий в нейрохирургии, отсутствуют рекомендации высокого класса доказательности по ведению пациентов с данным типом осложнений. Исходя из представления о том, что малого объема послеоперационное кровоизлияние в операционном поле является нормой и клинически проявляется доброкачественно, большинством авторов принято включение в ПГО только тех случаев осложнений, при которых потребовалась ревизионная операция с целью эвакуации гематом (Seifman M.A. et al., 2011; Lassen B. et al., 2011; Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al., 2019). При таком подходе из анализа исключается группа консервативно пролеченных пациентов с послеоперационными кровоизлияниями, не учитываются особенности обширной группы пациентов, которым потребовалась смена тактики лечения в ходе госпитализации. Отсутствие выделения из контрольной группы пациентов с малыми ПГО при их анализе является ключевой причиной, по которой не выработаны стандартизированные критерии, являющихся строгими показаниями к ревизионной операции. По той же причине нет данных по особенностям медикаментозной терапии в лечении малых послеоперационных кровоизлияний. Это зачастую приводит к субъективным суждениям относительно тактики ведения пациентов с ПГО (Johnstad C. et al., 2024).

Поскольку хирургическое лечение зависит в первую очередь от субстрата сдавления головного мозга и направлено на устранение компрессии и дислокации мозга, варианты применяемого хирургического лечения у пациентов с ПГО в нейроонкологии отчасти схожи с таковыми в хирургии геморрагических инсультов и травматических внутричерепных гематом (Крылов В.В. и соавт., 2012; Шестериков Я.А. и соавт., 2018; Дашьян В.Г. и соавт., 2022; Zhu H. et al., 2012). Наиболее распространенная модальность в хирургическом лечении ПГО – ревизионное вмешательство с эвакуацией гематомы в максимально ранние сроки.

Хирургическое лечение ПГО имеет свою специфику в зависимости от супра-/субтенториальной локализации процесса (Kristensen E.K. et al., 2024).

В случае развития ПГО после удаления опухолей ЗЧЯ, если гематома малого объема не вызывает сдавления ствола мозга, но вызывает обструктивную гидроцефалию из-за компрессии четвертого желудочка, то необходимо рассматривать возможность разгрузки желудочковой системы в различных вариантах: вентрикулостомия по Арендту, вентрикуло-перитонеальное шунтирование или эндоскопическая тривентрикулостомия в сочетании со «страховочным» наружным вентрикулярным дренажем (Sade B. et al., 2006; Huang C.Y. et al., 2012). Требуется рассмотрения вопрос о целесообразности и возможной эффективности выполнения больших декомпрессивных трепанаций ЗЧЯ при формировании данного типа осложнений. Сколь либо значимых клинических серий в литературе по применению данной методики лечения у пациентов онкологического профиля нет. Однако недавний мета-анализ Ayling et al. по вопросу субокципитальной декомпрессивной трепанации черепа (ДТЧ) ЗЧЯ в лечении инфарктов мозжечка выявил, что раннее выполнение декомпрессивной операции, молодой возраст, сопутствующая разгрузка желудочковой системы и санация очага поражения могут способствовать снижению показателей смертности и инвалидизации (Ayling O.G.S. et al., 2018).

Из опциональных хирургических вариантов лечения ПГО после удаления опухолей супратенториальной локализации наибольшего внимания заслуживает ДТЧ с / без удалением гематомы. Публикации, в которых описывается применение ДТЧ, показали улучшение показателей выживаемости и снижение летальности в раннем послеоперационном периоде, но отдаленные результаты лечения и срок возникновения рецидивов были значимо хуже в данной когорте больных (Iaconis J. et al., 2018; Monroy-Sosa A. et al., 2018; Clavijo A. et al., 2019). Эти данные указывают на то, что применение ДТЧ имеет наибольшую целесообразность в хирургии ПГО доброкачественных опухолей головного мозга. Полученные Messori et al. хорошие результаты по применению ДТЧ в малой серии пациентов с

конвекситальными менингиомами указывают на правомочность данной гипотезы (Missori P. et al., 2016).

Потребность в хирургическом лечении ПГО по типу венозных инфарктов возникает приблизительно в трети случаев их формирования. Рекомендуемая тактика, описанная в литературе при ВИГТ, – декомпрессивная краниэктомия с целью снижения внутричерепного давления и улучшения церебральной перфузии (Zhang S. et al., 2016; Avanali R. et al., 2019). Несмотря на то что большинство авторов считает, что иссечению зоны ВИГТ не место в арсенале лечения, так как это может усугубить повреждение мозговой ткани, находящейся в зоне покоя, все же при формировании обширных зон геморрагической трансформации может потребоваться их хирургическая эвакуация (Agrawal D. et al., 2015; Chen W.W. et al., 2023;).

ПГО неизбежно ассоциированы с высокими показателями летальности и формированием грубых неврологических нарушений у нейрохирургических пациентов (Palmer J.D. et al., 1994; Seifman M.A. et al., 2011). При среднем показателе летальности в течение раннего послеоперационного периода, ограниченного сроком в 30 дней после операции, для хирургии ОГМ от 2,2 до 2,9%, наиболее частой причиной смерти являются ПГО (Barker F.G. et al., 2005; Bogne S.G. et al., 2009; Lassen B. et al., 2011; Solheim O. et al., 2012; Trinh V. et al., 2015). Частота летальных исходов у пациентов с ПГО составляет от 18 до 32%, а формирование глубокого неврологического дефицита с исходом в 2-3 балла по шкале исходов Глазго (ШИГ) происходит в 7,4-19,2% случаев (Palmer J.D. et al., 1994; Lassen B. et al., 2011; Lillemäe K. et al., 2017; Wang C. et al., 2019).

Таким образом, несмотря на экстренно выполняемые оперативные вмешательства, у пациентов, которым уже проводится интенсивная терапия и мультимодальный мониторинг в условиях АРО, доля неудовлетворительных исходов лечения остается высокой. Основной вектор исследований по данной проблеме должен быть направлен на профилактику развития ПГО в нейрохирургии путем снижения влияния и дифференцировки по степени значимости немодифици-

руемых предикторов кровоизлияний, модификации и поиска специфических факторов риска.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Исследование основано на ретроспективном анализе 1033 клинических случаев хирургического лечения пациентов с ОГМ различных гистологических типов. Всем пациентам исходно было выполнено оперативное удаление опухолей в условиях отделения нейрохирургии №1 НИИ ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского в период с января 2013 года по декабрь 2021 года.

Критерии включения: факт открытого хирургического лечения по поводу первичных опухолей головного мозга и церебральных метастазов; возраст пациентов 18 лет и старше; наличие архива данных пред-/послеоперационной нейровизуализации.

Критерии исключения: пациенты с опухолями гипофизарного ряда, оперированные трансфеноидальным эндоскопическим способом; пациенты, которым была выполнена стереотаксическая биопсия опухолей; пациенты с распространенными опухолями краниобазальной локализации; ранее установленные заболевания системы крови или кроветворных органов; скрытые врожденные геморрагические заболевания.

На первоначальном этапе произведен анализ данных контрольной нейровизуализации всех пациентов, которые удовлетворяли описанным выше критериям. С точки зрения ключевого для данного исследования анализа факторов риска, все обнаруженные случаи ПГО были разделены на два основных типа: эпидуральные и паренхиматозные. При формировании у пациента одновременно обоих типов ПГО анализ клинического случая производился исходя из превалирующего типа кровоизлияния, преимущественно обуславливающего тяжесть состояния пациента. При невозможности достоверно определить, какой компартмент кровоизлияния обуславливал тяжесть состояния, анализ проводился

с паренхиматозными кровоизлияниями как с более неблагоприятными с клинической точки зрения.

Каждый тип ПГО, в свою очередь включал, как случаи кровоизлияний, потребовавшие ревизионной операции – «значимые», так и случаи, пролеченные консервативно – «малые».

Нами были предложены определение и критерии понятия «малых» кровоизлияний.

«Малое» послеоперационное кровоизлияние в хирургии ОГМ – это такое послеоперационное кровоизлияние, при котором, по данным контрольной нейровизуализации, в ложе удаленной опухоли и/или проекции трепанационного окна, а в редких случаях – внепроекционно, имеется геморрагический компонент, превышающий по объему максимальную величину пропитывания локальных гемостатиков и не требующий в ходе госпитализации выполнения ревизионного вмешательства с целью его эвакуации.

Диагностическими рентгенологическими критериями «малых» паренхиматозных кровоизлияний стали толщина геморрагического компонента по периферии ложа удаленной опухоли более 7мм и локальные единичные сгустки более 2,0 см в диаметре, что соответствовало минимальному пороговому объему ВЧК порядка 4,5 мл (n=155; медиана – 7,2 мл, межквартильный размах 4,6-12,3 мл). При наличии нескольких изолированных очагов паренхиматозных кровоизлияний факт ВЧК считался установленным при превышении указанного объема хотя бы одним из очагов.

Диагностическими рентгенологическими критериями «малых» эпидуральных кровоизлияний стали толщина геморрагического компонента в проекции трепанационного окна более 10 мм (n=34; медиана – 13,9 мл, межквартильный размах 5,9-22,8 мл). При малых размерах трепанационного окна это соответствовало минимальному объему ВЧК около 6 мл, при средних размерах – около 14 мл, при выполнении больших краниотомий – около 23 мл.

Принятие указанных пороговых величин произведено с учетом ряда факторов и условий, обуславливающих наличие в норме определенного объема

геморрагического компонента в операционном поле после окончания оперативного вмешательства. Составными компонентами указанного объема являются: зона перифокальной ишемизированной мозговой ткани с микрогеморрагической трансформацией; тромбоцитарно-фибриновый сгусток как конечный результат нормального гемостаза; локальные гемостатические агенты, ряд которых проявляет эффект «набухания» иные склонны к «гравитационному смещению» в операционном ложе; седиментация форменных элементов крови и ликвора. Определенную поправку следовало производить с учетом существующих погрешностей и ограничений нейровизуализационных методик.

Общее количество клинических случаев пациентов с кровоизлияниями в исследовании составило 237. Группа контроля сформирована из пациентов без геморрагических осложнений и представлена 796 клиническими случаями. В основе расчета необходимого числа пациентов контрольной группы лежало математическое правило регрессионного анализа, согласно которому: минимальный объем выборки для получения достоверных данных должен не менее чем десятикратно превышать число исследуемых факторов риска (в нашем исследовании изучено влияние 53 групповых ФР на формирование ПГО). Итого суммарная величина выборки составила 1033 клинических случая.

При анализе факторов риска 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 кровоизлияний 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 кровоизлияний эпидурального типа составила 1,60%, «значимые» 0,59%, «малые» 1,01% ( $p < 0,05$ ).

Общая характеристика пациентов.

Возраст пациентов выборки варьировался от 18 до 87 лет, среднее значение составило  $53,0 \pm 12,7$  лет. В группах с осложнениями средний возраст пациентов составил  $56,5 \pm 11,4$  лет, тогда как для пациентов группы контроля данный показатель составил в среднем  $52,0 \pm 12,9$  лет. Выявленное различие в 4,5 года в сторону увеличения возраста у пациентов с ПГО являлось статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

Было выполнено распределение пациентов по группам в соответствии с периодизацией постнатального развития, принятой на VII Конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Бунак В.В., 1965г.). Поскольку данная классификация имеет гендерные различия по ряду периодов, нами была выполнена унификация путем усреднения соответствующих различий. В результате пациенты были распределены по следующим группам: 1-ая – юношеский возраст (от 18 до 21 года включительно), 2-ая – первый зрелый возраст (от 22 до 35 лет), 3-я – второй зрелый возраст (от 36 до 58 лет), 4-я – пожилой возраст (от 59 до 74 лет), 5-я – старческий возраст (от 75 до 87 лет).

Пик заболеваемости ОГМ в группе контроля приходился на второй зрелый возраст, тогда как максимальное количество пациентов с осложнениями относились к периоду пожилого возраста. Однако достоверные различия по группам получены только для периода пожилого возраста (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам в соответствии с периодизацией постнатального развития, принятой на VII Конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965г.)

Возрастной период	Группа контроля		Группа с ПГО		p value
	N	Доля, %	N	Доля, %	
1. юношеский возраст (18-21г.)	8	1,0%	1	0,4%	-
2. первый зрелый возраст (22-35л.)	97	12,2%	12	5,1%	0,768
3. второй зрелый возраст (36-58л.)	411	51,6%	109	46,0%	0,103
4. пожилой возраст (59-74г.)	269	33,8%	114	48,1%	0,023
5. старческий возраст (>75л.)	11	1,4%	1	0,4%	0,158

Гендерная характеристика выборки: пациентов мужского пола – 385 (37,3%), пациенток женского пола – 648 (62,78%). В исследовании преобладали пациентки женского пола, соотношение мужчин и женщин 1:1,68. Данное соотношение несколько изменяется в сторону увеличения процентного соотношения мужчин в группах с ПГО (Таблица 2). Однако указанное различие статистически не значимо, что было установлено как при сравнительном анализе группы контроля и групп с любым типом ПГО по гендерному признаку ( $p = 0,185$ ), так и при более селективном анализе по группам паренхиматозных ( $p = 0,177$ ) и эпидуральных ( $p = 0,406$ ) кровоизлияний.

Таблица 2 – Гендерные различия пациентов по группам

Группы пациентов	Мужчины		Женщины		p value
	N	Доля, %	N	Доля, %	
1. вся выборка	385	37,3%	648	62,7%	—
2. группа контроля	288	36,2%	508	63,8%	—
3. группа с любым типом ПГО	97	40,9%	140	59,1%	0,185
4. группа с паренхиматозными кровоизлияниями	84	41,4%	119	58,6%	0,177
5. группа с эпидуральными кровоизлияниями	23	42,6%	31	57,4%	0,406

Гистологическая характеристика опухолей была выполнена на основе систематизационных принципов морфологической классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016).

Применение указанной классификации в оригинальном виде было затруднено по причине отсутствия проведения молекулярно-генетического

тестирования мутаций в генах диффузных астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей на момент проведения исследования. Следует отметить, что предмет исследования (геморрагические осложнения) является конечным результатом взаимодействия типовых онкопатологических процессов на клеточном уровне, состояния системы местного и локального гемостаза, ятрогенных патоморфологических изменений микроокружения (операционная рана), колебаний параметров гомеостаза. Молекулярно-генетический профиль опухолей не являлся ключевым и определяющим параметром в рамках нашего исследования. В дополнение, периоперационно, когда происходит оценка рисков геморрагических осложнений, о гистологическом характере новообразований достоверно можно судить лишь на основе результатов экспресс-патогистологического исследования, которое дает ориентировочную оценку в отношении морфологической характеристики и биологического поведения опухоли.

С учетом вышесказанного, выглядит оправданным и допустимым разделение диффузных астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей на низкоквалифицированные (Grade 2) и высококвалифицированные (Grade 3-4) варианты; выделение на основе биологического поведения опухолей, отраженного в международном морфологическом коде (ICD-O code) злокачественных (ICD-O code .../1, .../3; Grade 2-3) и доброкачественных (ICD-O code .../0, Grade 1) вариантов менингиом.

В соответствии с эпидемиологическими показателями заболеваемости первичными и вторичными ОГМ основу хирургической активности составляли менинготелиальные опухоли, глиомы, церебральные метастазы, опухоли черепных нервов, герминогенные опухоли. Более редкие нозологические формы (в данном исследовании  $n < 15$ ) были объединены в группу редких гистотипов. Подробная гистологическая характеристика пациентов, которые вошли в группу исследования и отобраны в группу контроля для изучения факторов риска ПГО представлена следующим образом (Таблица 3). Достоверная разница по группам в зависимости

от гистологического результата получена только в отношении формирования паренхиматозных кровоизлияний ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3 – Распределение клинических наблюдений по результатам патогистологического исследования (критерий Краскела-Уоллиса:  $p < 0,001$  для паренхиматозных ВЧК;  $p = 0,373$  для эпидуральных ВЧК)

Данные ПГИ		Общее число случаев в анализе ФР	Группа конт- роля	Группа «малых» паренхима- тозных ВЧК	Группа «значимых» паренхима- тозных ВЧК	Группа «малых» эпидура- льных ВЧК	Группа «значимых» эпидураль- ных ВЧК
Менингиомы (ICD-O code .../0, Grade 1)		392	301	59	14	7	11
Менингиомы (ICD-O code .../1,/3; Grade 2-3)		48	30	15	1	1	1
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли (Grade 3-4)		260	176	45	19	14	6
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли (Grade 2)		96	81	10	-	5	-
Церебральные метастазы		75	57	10	5	3	-
Опухоли черепных нервов		115	101	8	4	2	-
Герминогенные опухоли		17	12	3	1	1	-
Редкие гистотипы ОГМ	Эпендимарные опухоли	7	6	1	-	-	-
	Эмбриональные опухоли	10	7		2	-	1
	Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли	13	10	2	1	-	
	Опухоли области турецкого седла	3	3	-	-	-	-
	Лимфомы ЦНС	6	4	1	1	-	-
	Опухоли пинеальной области	2	2	-	-	-	-
	Нейронально-глиальные опухоли	1	1	-	-	-	-
	Опухоли сосудистого сплетения	2	2	-	-	-	-
	Коллоидные кисты	6	3	1	-	1	1
Суммарно		1033(+20*)	796	155	48	34	20

Примечание: \* при формировании смешанных кровоизлияний (N=20) один и тот же клинический случай указывался в соответствующих графах как для паренхиматозных, так и для эпидуральных ВЧК

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 внеомозговых опухолей (супратенториальных – SUPRAEX, субтенториальных – SUBEX).

## 2.2 Технические средства, использованные в процессе лабораторно-инструментальной диагностики и при проведении оперативных вмешательств

Аппараты магнитно-резонансной томографии – GE MR Signa Excite 1,5 Tc, GE MR Signa Hdx 3,0 Tc; аппараты компьютерной томографии – CT GE Bright Speed 16, CT GE Light Speed 64, CT Body Tom, CT Siemens Samatom Sensation Open 24, CT Siemens Samatom Sensation Open 40, CT Siemens Samatom Sensation Open 64, CT Siemens Definition AS + 128, CT Siemens Definition Flash 256; ангиографические установки – GE Innova 3200, Siemens Axiom Artis FC; аппараты для выполнения лабораторных анализов – анализатор гемостаза ACL TOP 500, геманализатор Coulter LH 500, геманализатор ABX Pentra XL.

Операционные микроскопы – Carl Zeiss Opmi Pentero 700, 800 с флуоресцентными модулями BLUE 400; аппарат для интраоперационного ультразвукового сканирования – BK Medical Flex Focus 400; аппараты нейронавигационные – Stryker NAV2, Medtronic Stealth Station S8; ультразвуковые дезинтеграторы – CUSA® Clarity, Söring Sonoca 300.

### 2.3 Характеристика методов обследования пациентов

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

Оценка клинико-неврологического статуса включала следующие пункты.

1. На предоперационном этапе: сбор анамнеза жизни и заболевания с заполнением схемы-опросника геморрагических осложнений с целью первичной верификации пациентов, которые попадали под критерии исключения по причине наличия заболеваний системы гемостаза. Для исключения у пациентов врожденных геморрагических заболеваний была использована модель оценки тяжести кровотечения Всемирного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) (Приложение А, Таблица А.2). В исследование были включены пациенты с суммой баллов  $\leq 3$  согласно результатам данного опросника, что исключало врожденное геморрагическое заболевание с прогностическим значением 99,2% (Rodeghiero F. et al., 2010). В совокупности с эпидемиологическими данными, свидетельствующими о низкой частоте встречаемости нарушений фенотипа по геморрагическим заболеваниям в популяции (от 5 до 15 на  $10^5$  населения), выбор данной методологии позволил минимизировать роль гематологических факторов в развитии ПГО у пациентов в данном исследовании (Giampaolo A. et al., 2017; Yoon H.S. et al., 2020). Также производился детальный неврологический осмотр, оценка функционального статуса по шкале Карновского (Приложение А, Таблица А.1), определялось наличие коморбидной патологии, уточнялся режим приема препаратов из групп антиагрегантов и антикоагулянтов.

2. На интраоперационном этапе: оценка по шкале риска анестезии ASA; данные непрерывного мониторингования АД (Рисунок 1); медикаментозные препараты, использованные в ходе выполнения анестезиологического пособия; проведение гемотрансфузии компонентов крови; особенности хирургической

техники; применение системных и локальных гемостатических средств; положение пациента на операционном столе; кровопотеря; длительность оперативного вмешательства; дренирование операционной раны.

3. Основу анализа послеоперационных данных составляли параметры пробуждения пациента и повторных клинико-неврологических осмотров, определение временных интервалов: сроков ухудшения в группах с ПГО, расчет количества койко-дней в отделении анестезиологии и реанимации и стационарном нейрохирургическом отделении. Детально изучены данные по медикаментозной профилактике тромбозов глубоких вен в раннем послеоперационном периоде.



Рисунок 1 – Данные непрерывного инвазивного мониторинга АД (проведен в более чем 85% случаев интра-/послеоперационно)

Данные нейровизуализации по каждому клиническому случаю включали следующие серии исследований. Всем пациентам перед операцией выполнялась МРТ головного мозга в трех проекциях: в нативном режиме и с контрастным усилением. При наличии противопоказаний проводилось КТ головного мозга с контрастным усилением. Оценивались локализация опухоли, максимальные размеры и объем, степень латеральной и аксиальной дислокации, выраженность перифокального отека по адаптированной шкале Gilbert et al. (1983), а также взаимоотношение опухоли с глубинными и стволовыми структурами головного мозга (Gilbert J.J. et al., 1983; Kim B.W. et al., 2011). По данным послеоперационных МРТ / КТ-исследований получена информация о радикальности удаления опухолей, размерах и объемах кровоизлияний. Также рассчитаны сроки



выполнения контрольной нейровизуализации. Расчет волюметрических параметров произведен методом полуавтоматической сегментации в программе Инобитек DICOM-PRO 2.10.0.10607 (Рисунок 2-3).

Радикальность удаления опухолей рассчитана по 4-ступенчатой шкале:

1. тотальное удаление (только случаи Gross Total Resection – отсутствие накопления контраста в T1-режиме с контрастированием у контраст-накапливающих опухолей, в остальных случаях удаление более 95% первичного объема опухолевой ткани)
2. субтотальное (удаление более 75-95% объема опухоли)
3. частичное (удаление от 50 до 74% объема опухоли)
4. открытая биопсия (удалено менее 50% объема опухоли)

Широко распространенная классификация радикальности удаления менингиом по Симпсону с целью унификации трансформирована по следующей схеме: тотальное – 1 степень по Симпсону, субтотальное – 2 степень по Симпсону, частичное – 3 степень по Симпсону, открытая биопсия – 4 и 5 степени по Симпсону.

Лабораторные показатели оценивались в динамике минимум трижды: до-/интра-/послеоперационно. Проанализированы следующие стандартные параметры общего анализа крови и коагулологического исследования: количество эритроцитов, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, гематокрита, количество тромбоцитов, ПТВ, АЧТВ, фибриноген, МНО, уровень ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$ .

Патоморфологическое исследование извлеченного опухолевого материала проводилось в патологоанатомическом отделении. При необходимости при микроскопической оценке срезов отбирали участки для последующего иммуногистохимического исследования.

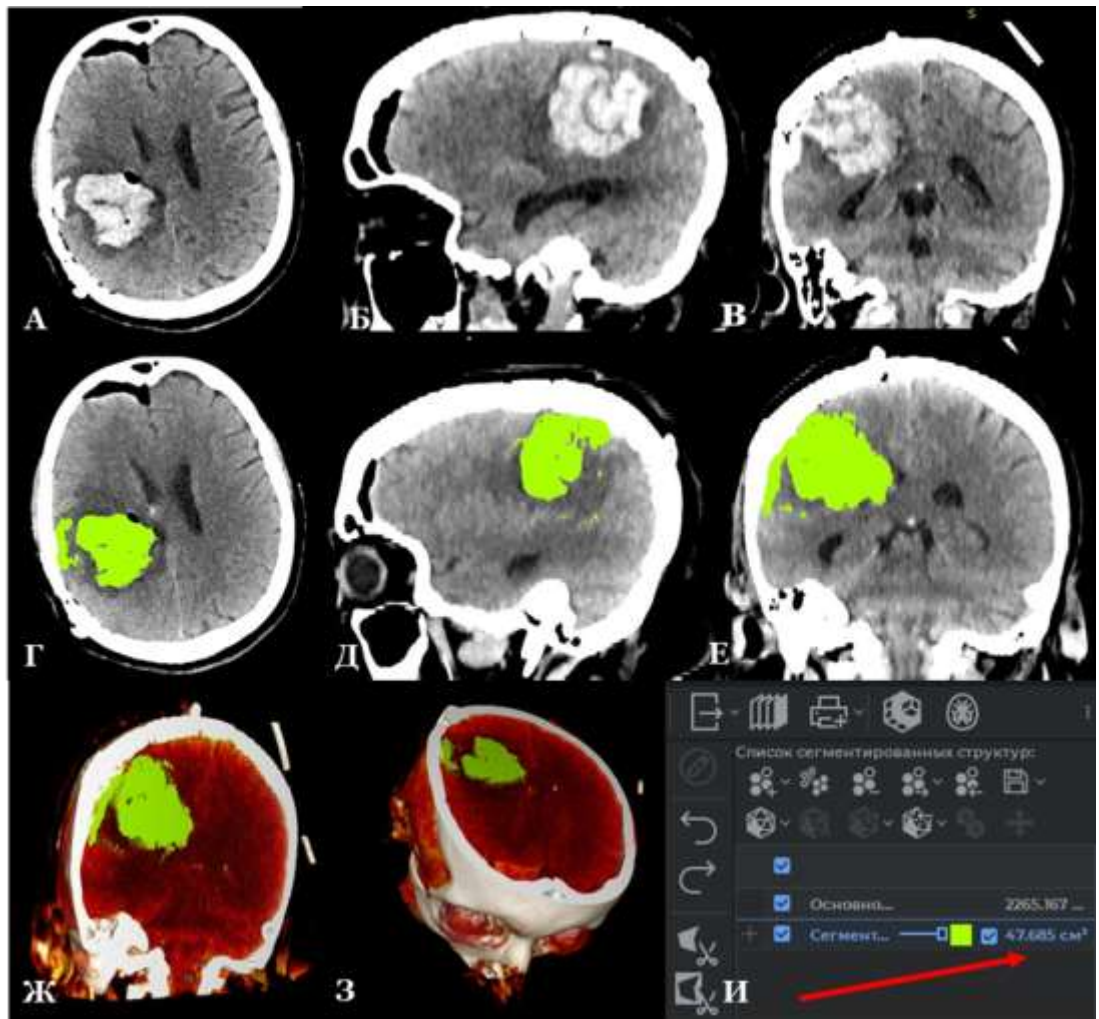


Рисунок 2 – Пример расчета объема гематомы методом полуавтоматической сегментации в программе Инобитек DICOM-PRO. А, Б, В – послеоперационное КТ, аксиальный, сагиттальный и фронтальный срезы. «Значимое» паренхиматозное ВЧК. Г, Д, Е – послеоперационное КТ, создание сегментированной структуры гематомы путем отсечения на основании различий интенсивности. Ж, З – вид 3D-модели гематомы в коронарной и аксиальной проекциях. И – автоматический подсчёт объема сегментированной структуры, стрелкой указана величина объема (М-ва С.П., и/б № 97336/2016)

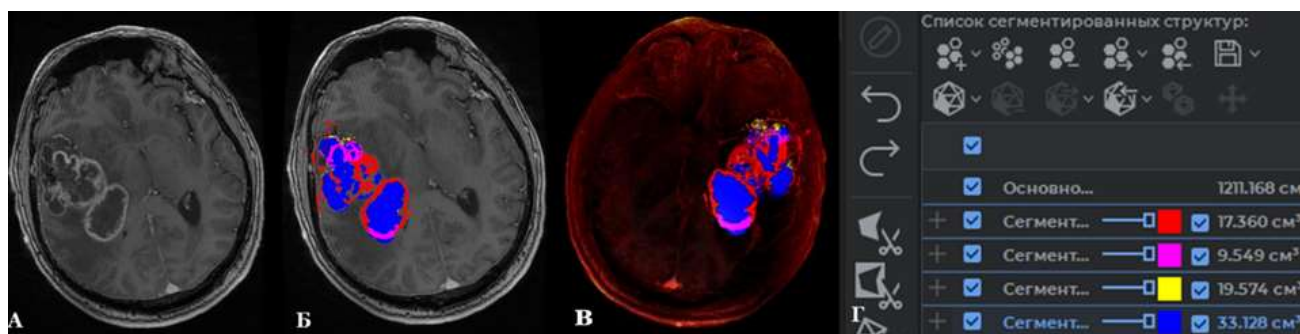


Рисунок 3 – Пример расчета объема опухоли (злокачественной глиомы) сложной анатомической формы методом полуавтоматической сегментации в программе Инобитек DICOM-PRO. А – предоперационное МРТ в Т1-режиме с контрастированием. Б – предоперационное МРТ, создание многослойной сегментированной структуры опухоли путем отсечения на основании различий зон плотности опухолевой ткани и интактной ткани головного мозга. В – вид 3D-модели опухоли в аксиальной проекции. Г – автоматический подсчет объема сегментированной структуры, объем опухоли равен сумме указанных объемов отдельных сегментированных структур (Б-ин М.М., и/б № 57716/2015)

#### 2.4 Методология хирургического лечения, особенности анестезиологического пособия и периодизация наблюдения пациентов

Всем пациентам первично было выполнено стандартное оперативное лечение в объеме костно-пластической или резекционной трепанации черепа и микрохирургического удаления опухоли. В зависимости от наличия соответствующих показаний были использованы методики безрамной нейронавигации, ультразвуковой навигации, биохимической навигации с использованием 5-АЛК. Во всех случаях по окончании оперативного вмешательства было констатировано достижение удовлетворительного гемостаза в операционной ране.

На этапе гемостаза эпидурального / субгалеального пространства решался вопрос о необходимости активного дренирования по Редону. Противопоказаниями к применению указанной методики являлись: оперативные вмешательства на субтенториальных структурах по причине высоких рисков послеоперационной ликвореи и потенциальных рефлекторных вагусных реакций; интраоперационные

технические проблемы с герметичным ушиванием ТМО; интраоперационное вскрытие воздухоносных пазух; малые размеры трепанационного окна по причине малой травматизации анатомических структур по ходу доступа.

На всех проведенных операциях в качестве анестезиологического пособия использовался единый алгоритм проведения наркоза – тотальная внутривенная анестезия:

1. Премедикация: сибазон 10 мг в/м + мидазолам 2,5 мг в/м за 30-40 минут до подачи в операционную.
2. Индукция: пропофол 2-2,5 мг/кг в/в болюсно, фентанил 2-3 мкг/кг в/в.
3. На этапе интубации трахеи использовался миорелаксант средней продолжительности действия – рокуроний 0,6 мг/кг.
4. Поддержание хирургической стадии наркоза: непрерывная инфузия пропофола 4-12 мкг/кг/час, фентанил 2-10 мкг/кг/час.

Тактика пробуждения и экстубации пациентов, принятая в клинике нейрохирургии НИИ-ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского, предполагала введение последней дозы миорелаксантов средней продолжительности действия на этапе наложения кожных швов, а гипнотиков – при перекладке пациентов в операционной. Восстановление сознания пациента при подобном подходе происходило в норме в среднем в течение 2-3 часов после транспортировки в палату реанимации.

При нарушении темпов восстановления сознания у пациентов в течение 4-6 часов после операции выполнялось раннее контрольное КТ-исследование.

При благоприятном течении первых суток послеоперационного периода через 24-48 часов после операции выполнялось МРТ/КТ головного мозга (в зависимости от характера контрастирования на предоперационных снимках с/без контрастного усиления). Результаты данного исследования в совокупности с клиническим состоянием пациента были определяющими в решении вопроса о переводе пациента в профильное отделение.

В дальнейшем показания к контрольным нейровизуализационным исследованиям определялись на основе клинико-неврологического статуса пациента и/или

пограничной с точки зрения ПГО картины предыдущих томографических исследований. При выявлении формирования ПГО на любом из указанных этапов консилиумом определялась дальнейшая тактика лечения. Вариантами тактики лечения осложнений были следующие: консервативная тактика и динамическое наблюдение (пациенты группы «малых» ВЧК), консервативная тактика с последующей конверсией в ревизионную операцию и срочное хирургическое лечение, направленное на эвакуацию гематомы. Ревизионное лечение выполнялось в различном объеме в зависимости от степени выраженности дислокационного синдрома и наличия комбинации с иными сосудистыми осложнениями. У большинства пациентов выполнена повторная костно-пластическая или резекционная трепанация с удалением гематомы. У части пациентов эвакуация гематомы дополнена расширением зоны краниоэктомии и расширяющей пластики ТМО с формированием полноценной декомпрессивной краниоэктомии.

Все случаи ПГО отмечены в срок до 30 суток после оперативного вмешательства, что позволило характеризовать данные случаи формирования ВЧК как осложнения раннего послеоперационного периода по классификации Ibanez et al. (Landriel Ibañez F.A. et al., 2011). Результаты лечения пациентов оценивались по шкале исходов Глазго на момент выписки из стационара или перевода для дальнейшего лечения в иные лечебные учреждения. В связи с изменением подходов к номенклатуре хронических нарушений сознания и ограниченного срока наблюдения за пациентами термин «вегетативное состояние» был заменен эквивалентным понятием «продленное нарушение сознания» (Белкин А.А. и соавт., 2021). При этом было использовано следующее соответствие цифровых кодов и исходов лечения:

- 1 балл – летальный исход
- 2 балла – продленное нарушение сознания
- 3 балла – глубокая инвалидизация
- 4 балла – умеренная инвалидизация
- 5 баллов – хорошее восстановление.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 – Схема дизайна исследования

## 2.5 Методы статистической обработки полученных данных

Категориальные переменные были представлены в виде соответствующих частот (%), в то же время для непрерывных переменных указаны средние значения со стандартным отклонением и/или медианы с межквартильным размахом. Большинство непрерывных переменных в этом исследовании имели ненормальное распределение, что было подтверждено определением критериев Колмогорова-Смирнова ( $n > 60$ ) и Шапиро-Уилка ( $n \leq 60$ ).

Влияние категориальных переменных на развитие ПГО анализировали с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера, когда число значений на поле было  $< 5$ . Различия в непрерывных переменных между пациентами с осложнениями и группой контроля сравнивали с помощью критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Факторы, значимые в одномерном анализе, использовались как ковариаты в многомерном анализе, который был выполнен с использованием логистической регрессии.

Одно- и многомерная логистическая регрессия использовалась для определения влияния различных независимых переменных на развитие ПГО. Независимые переменные либо были исходно бинарными, либо приведены к номинальному двухуровневому виду. Соответствие многомерных моделей было исследовано с использованием псевдокоэффициента детерминации (Pseudo-R<sup>2</sup>) и теста согласия Хосмера-Лемешова. Значения  $p$  value менее 0,05 считались статистически значимыми.

Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения «STATISTICA (version 12.0)» StatSoft@ Inc., USA.

## ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

### 3.1 Общая характеристика факторов риска

Изучение факторов риска и определение их значимости является основой разработки мер профилактики ПГО в хирургии ОГМ. Однако решение данной проблемы осложняется наличием нескольких десятков разнородных как независимых, так и взаимосвязанных потенциальных предикторов послеоперационных кровоизлияний, описанных в литературе. Среди них, с точки зрения возможности коррекции степени влияния ФР на исход, можно выделить модифицируемые и немодифицируемые. Согласно времени возникновения и воздействия на разных этапах лечения пациента различают предоперационные, интраоперационные, послеоперационные ФР. Однако наиболее удобной и одновременно определяющей вектор приложения профилактических мер представляется следующее предложенное нами распределение групп потенциальных ФР ПГО в хирургии ОГМ:

1. Демографические и поведенческие ФР: возраст; пол; курение; злоупотребление алкоголем
2. Общеклинические ФР: более низкий предоперационный статус согласно индексу Карновского; опухоль-ассоциированная структурная эпилепсия<sup>1</sup>; наличие в анамнезе шунтирующей операции на желудочковой системе
3. Соматически обусловленные ФР: ожирение; прием препаратов, влияющих на систему гемостаза (в том числе: антиагрегантов (аспирин, тииенопиридины), антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины), непрямых антикоагулянтов (варфарин), прямых антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан)); прием препаратов из группы ингибиторов циклооксигеназы; установленный ранее диагноз следующих сопутствующих заболеваний и клинических состояний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, тромбозы в анамнезе, нарушения ритма сердца,



хронические гепатиты разной этиологии, сахарный диабет, варикозная болезнь вен нижних конечностей, онкологические заболевания в анамнезе, эпизоды нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, хронические системные инфекции); антикоагулянтная профилактика в раннем послеоперационном периоде (применение нефракционированного гепарина на 2-е/4-е сутки послеоперационного периода, применение низкомолекулярного гепарина на 2-е/4-е сутки послеоперационного периода)

4. Опухоль-ассоциированные ФР: злокачественное биологическое поведение опухоли; продолженный рост опухоли; множественный характер роста опухоли; предшествующее операции кровоизлияние в опухоль; инвазия опухоли в глубинные / стволовые структуры; интактная поверхность коры головного мозга; наличие предоперационного расширения желудочковой системы; большой объем опухолевой ткани; большая зона перифокального отека

5. Анестезиологические ФР: более высокий класс по ASA; более высокие цифры максимального систолического и среднего АД пред-/интра-/послеоперационно; эпизоды периоперационного применения вазопрессоров и гипотензии; неиспользование системных гемостатиков (аминокапроновая кислота); факт гемотрансфузии (свежезамороженная плазма, эритроцитарная взвесь, аутореинфузия крови); объем инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов

6. Хирургические ФР: интраоперационное положение пациента (сидя/полусидя, бок/полубок, на спине); непроведение предоперационной эмболизации сосудистой сети опухоли; отказ от применения локальных гемостатиков (продукты окисленной целлюлозы (Surgicell, Avitene), адсорбирующие гемостатические губки (Тахокомб, Тахосил), фибрин-тромбиновые пены (Surgiflo с тромбином, Floseal с тромбином), фибриновые клеи с функцией распыления (аутологичный фибриновый клей Vivostat, фибрин-тромбиновый клей Evicel), фибриновые клеи без функции распыления (Tissucol KIT); особенности микрохирургической техники (транскортикальное микрохирургическое удаление; трансскулькарное микрохирургическое удаление;

конвекситальная микрохирургия внемозговых опухолей; субфронтальный микрохирургический коридор; межгемисферный микрохирургический коридор; транскаллезное микрохирургическое удаление; субтемпоральный микрохирургический коридор; хирургия в условиях рубцово-спаечного процесса; вскрытие полости бокового желудочка; коагуляция сосудистого сплетения; перфорация прозрачной перегородки; диссекция сосудов сильвиевой щели; опорожнение опухолевых и перитуморозных кист; обширная резекция костных структур основания; диссекция анатомических структур хиазмально-селлярной области; диссекция базальных вен; диссекция магистральных артериальных стволов; иссечение фалькса; обнажение ВСС; прошивание стенки ВСС без его окклюзии; перевязка и иссечение ВСС; обнажение поперечного синуса, синусового стока; работа на стенке поперечного синуса, синусового стока без окклюзии; перевязка и иссечение поперечного синуса; перевязка и иссечение любого синуса; работа на стенке кавернозного синуса; декомпрессия зрительных нервов; латероцеребеллярный микрохирургический коридор; трепанация внутреннего слухового прохода; резекция латеральных отделов мозжечка; супратенториальный субокципитальный микрохирургический коридор; супрацеребеллярный микрохирургический коридор; трансфораминарный межполушарный микрохирургический коридор; трансвермальный микрохирургический коридор; инфрацеребеллярный парастволовой микрохирургический коридор; транскортикальный церебеллярный микрохирургический коридор; резекция костей свода черепа, обусловленная экстракраниальным ростом опухоли; выбор анатомически менее обоснованного доступа); факт нерадикального удаления; меньшая степень радикальности удаления опухоли; резекция без контроля биохимической навигации с 5-АЛК<sup>3</sup>; резекция без контроля ультразвуковой нейронавигации; резекция без контроля нейронавигации; большая продолжительность оперативного вмешательства; большая интраоперационная кровопотеря; люмбальное дренирование; отказ от дренирования операционной раны<sup>4</sup>; большая площадь трепанационного окна<sup>4</sup>; недостаточное количество

фиксирующих ТМО швов<sup>4</sup>; выполнение сложных многокомпонентных пластик ТМО (с использованием трансплантатов, по типу «прошивания под кость»<sup>4</sup>)

7. Лабораторные ФР (перед операцией, интраоперационно, 1-ые сутки после операции): количество эритроцитов (RBC,  $\times 10^{12}/л$ ); количество лейкоцитов (WBC,  $\times 10^9/л$ ); уровень гемоглобина (HGB, г/л); гематокрит (HCT, %); количество тромбоцитов (PLT,  $\times 10^9/л$ ); протромбиновое время (ПТВ, сек); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек); фибриноген (г/л); международное нормализованное отношение (МНО, ед); уровень ионизированного  $Ca^{2+}$  (ммоль/л)

Примечание: 1 – ФР исследовался только для супратенториальных опухолей, 2 – ФР исследовался только для субтенториальных опухолей, 3 – влияние ФР исследовано селективно для паренхиматозных ВЧК, 4 – влияние ФР исследовано селективно для эпидуральных ВЧК

Следует также отметить, что изучение влияния всех ФР производилось отдельно как паренхиматозных, так и для эпидуральных кровоизлияний. В дополнение в вышеуказанной классификации отражена необходимость отдельного изучения некоторых специфических ФР, характерных только для суб/- или супратенториальных, внутри-/внемозговых опухолей.

### 3.1.1 Демографические и поведенческие факторы риска

Возраст пациентов достоверно отличался в группе паренхиматозных ВЧК ( $p < 0,001$ , Таблица 4). Подобных различий в группе эпидуральных кровоизлияний выявлено не было.

Таблица 4 – Средние значения возрастных показателей по группам

Возраст пациентов		Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	p value
Вся выборка		53,02 $\pm$ 12,72	56 (45-63)	-
Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	52,05 $\pm$ 12,92	54 (43-62)	$p < 0,001$
	Группа ВЧК	56,99 $\pm$ 11,07	59 (51-66)	
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	52,89 $\pm$ 12,72	55 (44-63)	0,11
	Группа ВЧК	55,3 $\pm$ 12,79	57 (47-66)	

Медиана возраста пациентов с ПГО паренхиматозного типа отличается на 5 лет от пациентов группы контроля в сторону увеличения. С целью анализа полученных различий построена диаграмма сравнительных рисков развития паренхиматозных ВЧК по возрастным периодам. Минимальные риски кровоизлияний отмечены в юношеском и первом зрелом возрастном периодах. В более старших возрастных группах после 36 лет отмечается увеличение частоты формирования паренхиматозных ВЧК, достигающее пика в пожилой возрастной группе (26,1% пациентов с послеоперационными паренхиматозными ВЧК) и некоторое снижение к периоду старческого возраста. Отмеченная тенденция к некоторому снижению рисков паренхиматозных ВЧК в старческом возрасте более вероятно обусловлена малым числом наблюдений в данной когорте пациентов (n=16) (Рисунок 5).

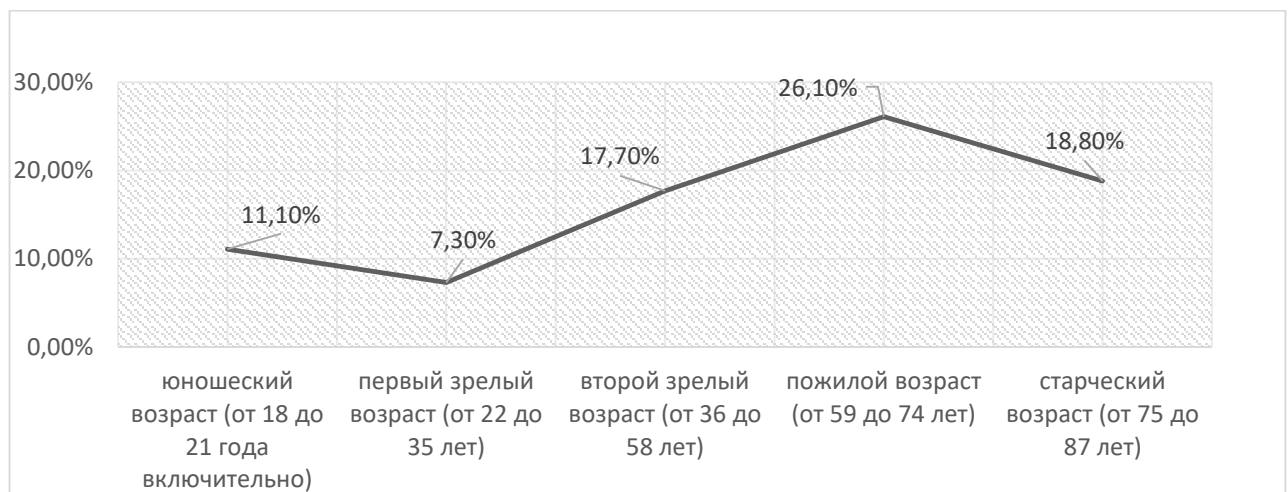


Рисунок 5 – Частота развития паренхиматозных ВЧК по возрастным периодам

Произведен расчет отношения шансов (ОШ) в моновариационном логистическом регрессионном анализе для порогового значения возраста в 36 лет (ОШ=3,377 [1,616-7,057], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), который свидетельствовал о более чем 3-кратном увеличении вероятности формирования паренхиматозных ВЧК у пациентов старше указанного возраста. С возрастом данная динамика сохранялась, но темп нарастания рисков несколько снижался. Так расчет ОШ для порогового значения возраста в 60 лет (ОШ=1,942 [1,423-2,651], ДИ 95%,  $p<0,001$ ),

свидетельствовал о 2-кратном увеличении вероятности формирования паренхиматозных ВЧК у пациентов старше указанного возраста.

Достоверные различия в группе эпидуральных ВЧК получены только для возрастного порога в 65 лет ( $p=0,017$ ). Так, возраст 65 и более в группе с эпидуральными ВЧК встречался у 31,5% пациентов, в группе контроля – у 18,4% пациентов. Моновариационный логистический регрессионный анализ ( $ОШ=2,039$  [1,123-3,704], ДИ 95%) свидетельствовал о 2-кратном увеличении вероятности формирования эпидуральных гематом после указанного возрастного порога.

Достоверно значимых гендерных различий по группам пациентов выявлено не было (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по гендерному признаку

Пол пациентов		Муж.	Жен.	p value*
Вся выборка		n=385 (37,3%)	n=648 (62,3%)	-
Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	n=301 (36,3%)	n=529 (63,7%)	0,177
	Группа ВЧК	n=84 (41,4%)	n=119 (58,6%)	
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	n=362 (37,0%)	n=617 (63,0%)	0,406
	Группа ВЧК	n=23 (42,6%)	n=31 (57,4%)	

Примечание – \* расчет произведен для ФР – мужской пол

Такие поведенческие факторы риска, как курение и злоупотребление алкоголем не оказывали значимого влияния на формирование ПГО в хирургии ОГМ (Таблица 6). Относительно низкая частота встречаемости алкогольной / наркотической зависимости в популяции не позволила сделать достоверные выводы о значимости данного ФР в формировании ПГО ( $n=6$ , 0,58%). Однако отсутствие даже единичных случаев кровоизлияний среди лиц, страдающих психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ, косвенно указывает на отсутствие влияния данных факторов на формирование геморрагических осложнений.

Таблица 6 – Распределение выборки пациентов по признаку наличия поведенческого ФР – курение и степень значимости различий в отношении формирования послеоперационных геморрагических осложнений

Поведенческие факторы		Курение	p value
Вся выборка		n=240 (23,2%)	-
Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	n=196 (23,6%)	p=0,564
	Группа ВЧК	n=44 (21,7%)	
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	n=227 (23,2%)	p=0,828
	Группа ВЧК	n=13 (24,1%)	

### 3.1.2 Общеклинические факторы риска

Ключевым интегральным показателем, объективно отражающим предоперационный функциональный статус пациентов и тяжесть имеющихся неврологических нарушений является индекс Карновского. Результаты расчета данного показателя по группам отражены в таблице 7.

Таблица 7 – Средние значения индекса Карновского по группам

Значение индекса Карновского, %		Mean±SD	Median (IQR)	p value
Вся выборка		78,00±12,10	80 (70-90)	-
Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	78,93±11,65	80 (70-90)	p<0,001
	Группа ВЧК	74,23±13,15	80 (70-80)	
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	78,09±12,19	80 (70-90)	0,149
	Группа ВЧК	76,48±10,31	80 (70-80)	

Во всех группах с осложнениями наблюдался более низкий исходный функциональный статус пациентов. Однако выявленная разница была минимальна и достоверна лишь для группы паренхиматозных ВЧК. С учетом полученных данных нами было высказано предположение о том, что одним из ФР может быть исходно декомпенсированное состояние пациентов, при котором индекс Карновского составляет 60% и менее. Количество пациентов в декомпенсированном состоянии составляло 12,68% (n=131). Произведен расчет отношения шансов в моновариационном логистическом регрессионном анализе для вышеуказанного порогового значения индекса Карновского: для паренхиматозных ВЧК (ОШ=1,845 [1,220-2,791], ДИ 95%, p=0,004); для

эпидуральных ВЧК ( $p=0,628$ ). Следовательно, исходно декомпенсированное клиническое состояние пациента увеличивало риски формирования паренхиматозных ВЧК в нашем исследовании в 1,8 раза и не влияло на риски формирования эпидуральных кровоизлияний.

При анализе такого ФР, как наличие опухоль-ассоциированной структурной эпилепсии, в выборку включены только пациенты с супратенториально расположенными опухолями ( $n=784$ ). Достоверной разницы по группам как для паренхиматозных ВЧК ( $p=0,170$ ), так и для эпидуральных ВЧК различий выявлено не было ( $p=0,193$ ).

Значение распространенного в иных исследованиях ФР ПГО – наличие в анамнезе шунтирующей операции на желудочковой системе (Harkness W., 1999; Chauvet D. et al., 2009; Louzada P.R. et al., 2012; Noletto G. et al., 2014; Byrappa V. et al., 2015), в нашем исследовании подтверждено не было и составило: для паренхиматозных ВЧК ( $p=0,747$ ); для эпидуральных ВЧК ( $p=0,258$ ).

### 3.1.3 Соматически обусловленные факторы риска

Индекс массы тела достоверно отличался в группе эпидуральных ВЧК ( $p=0,017$ , Таблица 8). Подобных различий в группе паренхиматозных кровоизлияний выявлено не было.

Таблица 8 – Средние значения индекса массы тела по группам

ИМТ		Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	p value
Вся выборка		28,17 $\pm$ 5,52	27,47 (24,38-31,23)	-
Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	28,08 $\pm$ 5,49	27,45 (24,44-31,22)	0,320
	Группа ВЧК	28,51 $\pm$ 5,64	27,78 (24,22-31,64)	
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	28,26 $\pm$ 5,53	27,61 (24,49-31,25)	0,017
	Группа ВЧК	26,58 $\pm$ 5,05	25,46 (23,44-30,42)	

Несмотря на то, что для эпидуральных ПГО между группами исследования были получены достоверные отличия по массе тела, обращает внимание факт, что пациенты с кровоизлияниями имели меньшие средние значения ИМТ, чем

пациенты контрольной группы. Исходя из этих данных, ожирение не могло являться ФР в нашем исследовании.

Оценка влияния приема медикаментозных препаратов, влияющих на систему гемостаза, дала следующие результаты: увеличение рисков формирования паренхиматозных ВЧК в 1,7 раза при приеме антиагрегантов из группы тиенопиридинов или любых иных препаратов, влияющих на систему гемостаза; увеличение рисков формирования эпидуральных ВЧК в 3,2 раза при приеме на постоянной основе не прямых антикоагулянтов группы варфарина. Употребление ингибиторов циклооксигеназы, как наиболее распространенного безрецептурного класса препаратов, принимаемых пациентами бесконтрольно, не оказывало влияния на риски формирования ПГО. Результаты исследования по данному параметру отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Достоверность различий по группам и результаты моновариационного анализа для анализа фактора риска – «Прием препаратов, влияющих на систему гемостаза»

Прием препаратов, влияющих на систему гемостаза	Паренхиматозные ВЧК		Эпидуральные ВЧК	
	ОШ (ДИ 95%)	p value	ОШ (ДИ 95%)	p value
Прием на постоянной основе антиагрегантов (аспирин, тиенопиридины)	1,714 [1,178-2,494]	0,004	–	0,288
Прием на постоянной основе антикоагулянтов (НФГ, НМГ)	–	0,081	–	0,333
Прием на постоянной основе не прямых антикоагулянтов (варфарин)	–	0,358	3,228 [1,200-8,681]	0,014
Прием на постоянной основе прямых антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан)	–	0,505	–	0,244
Прием любых иных препаратов, влияющих на систему гемостаза	1,760 [1,250-2,478]	0,001	–	0,103
Прием ингибиторов ЦОГ	–	0,627	–	0,875

Увеличение рисков ПГО на фоне приема тиенопиридиновых дезагрегантов и не прямых антикоагулянтов при установленных достаточных сроках заблаговременной отмены препаратов и разработанных схемах мостиковой



терапии, вероятнее всего, свидетельствует о низком комплаенсе пациентов в отношении приема препаратов. Не следует забывать о возможных ошибках приема препаратов, обусловленных когнитивными нарушениями у нейрохирургических пациентов. Необходимо обязательное проведение профилактических бесед с родственниками пациентов с акцентом на указанном аспекте предоперационной догоспитальной подготовки. Перспективным выглядит применение пероральных антикоагулянтов нового типа с малыми сроками элиминации при условии нормального клиренса креатинина и без необходимости проведения мостиковой терапии.

В данном исследовании 62,05% пациентов (n=641) имели установленный диагноз сопутствующих заболеваний. Нами были отобраны наиболее распространенные сопутствующие заболевания и клинические состояния, которые теоретически могли оказывать влияние на течение основного заболевания посредством увеличения рисков формирования ПГО. Результаты отражены в таблице 10.

Таблица 10 – Достоверность различий по группам и результаты моновариационного анализа для анализа ФР – «Сопутствующие заболевания и клинические состояния»

Сопутствующие заболевания и клинические состояния	Паренхиматозные ВЧК		Эпидуральные ВЧК	
	ОШ (ДИ 95%)	p value	ОШ (ДИ 95%)	p value
1	2	3	4	5
Ишемическая болезнь сердца	1,915 [1,193-3,075]	0,006	–	0,691
Гипертоническая болезнь	1,911 [1,392-2,622]	p<0,001	–	0,901
Тромбозы в анамнезе	–	0,240	–	0,963
Нарушения ритма сердца	–	0,947	2,372 [0,968-5,812]	0,052
Хронический гепатиты разной этиологии (в т.ч. вирусные)	–	0,256	–	0,102
Сахарный диабет	2,234 [1,331-3,749]	0,002	–	0,344
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	–	0,829	–	0,827
Онкологический анамнез	–	0,269	–	0,717
ОНМК в анамнезе	–	0,290	–	0,394

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
Хронические системные инфекции (ВИЧ, Сифилис и т.п.)	–	0,621	–	0,814
Наличие 2 и более сопутствующих заболеваний	1,601 [1,145-2,238]	0,006	–	0,257

Согласно полученным результатам исследования, наибольшее значение из коморбидной патологии у нейроонкологических пациентов с точки зрения рисков формирования ПГО имели сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, которые увеличивали шансы на формирование ВЧК в послеоперационном периоде в 1,9-2,4 раза. Данный феномен объясняется мультисистемным характером поражения органов и тканей, при котором ключевым звеном патогенеза является повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция. Наличие иных сопутствующих заболеваний и клинических состояний в анамнезе подобного влияния не оказывало. Однако при неселективном анализе выявлено, что сочетание двух и более сопутствующих заболеваний также увеличивало риски ПГО в 1,6 раза.

Профилактика ВТЭО предполагает назначение антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде у подавляющего большинства нейрохирургических пациентов. В данном исследовании применение антикоагулянтов производилось в 84,51% (n=873). Медикаментозная профилактика ВТЭО не проводилась в следующих ситуациях: продолжительность операции менее 2 часов; возраст пациента менее 40 лет; отсутствие двигательного неврологического дефицита, ожирения, варикозной болезни вен нижних конечностей, сахарного диабета, приема эстрогенов, ОНМК и ОКС в анамнезе. Поскольку выборка в исследовании носит сплошной характер возможны иные, в том числе ятрогенные причины отказа от проведения антикоагулянтной профилактики.

Согласно результатам нашего исследования, антикоагулянтная терапия в раннем послеоперационном периоде не влияла на риски формирования как паренхиматозных ВЧК ( $p=0,064$ ), так и эпидуральных ВЧК ( $p=0,273$ ). При сравнительном анализе как по типу используемых для профилактики медикаментозных препаратов (нефракционированный гепарин /

низкомолекулярные гепарины,  $p=0,515$ ), так и по времени старта терапии антикоагулянтами (на 2-е сутки / на 4-е сутки,  $p=0,549$ ) достоверных различий получено не было.

### 3.1.4 Опухоль-ассоциированные факторы риска

Частота возникновения ПГО в зависимости от гистологического типа ОГМ представлена в таблице 11. Анализ для эпидуральных ВЧК не произведен по причине отсутствия достоверных различий по группам ( $p=0,373$ ).

Таблица 11 – Частота развития паренхиматозных послеоперационных геморрагических осложнений в зависимости от нозологических форм опухолей (критерий Краскела-Уоллиса:  $p=0,004$  при сплошном анализе,  $p<0,001$  для паренхиматозных внутричерепных кровоизлияний)

Данные ПГИ	Общее число клинических случаев во всей выборке	Суммарная частота развития ПГО, %	Частота развития паренхиматозных ВЧК		
			суммарная	«малые»	«значимые»
Менингиомы (ICD-O code .../0, Grade 1)	1273	7,15	5,73	4,63	1,10
Менингиомы (ICD-O code .../1, /3; Grade 2-3)	127	14,17	12,60	11,81	0,79
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли (Grade 3-4)	744	11,29	8,60	6,05	2,55
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли (Grade 2)	343	4,37	2,92	2,92	0,00
Церебральные метастазы	241	7,47	6,22	4,15	2,07
Опухоли черепных нервов	427	3,28	2,81	1,87	0,94
Герминогенные опухоли	51	9,80	7,84	5,88	1,96
Редкие гистотипы ОГМ	160	7,50	5,63	3,13	2,50

На основе полученных данных нами была предложена следующая дифференцировка суммарных рисков ПГО в хирургии интракраниальных опухолей:

- низкий риск ПГО до 5% (опухоли черепных нервов, диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли (Grade 2))

- умеренный риск ПГО: 5,1-7,5% (менингиомы (ICD-O code .../0, Grade 1), церебральные метастазы, редкие гистотипы ОГМ)
- умеренно-высокий риск ПГО: 7,6-10% (герминогенные опухоли)
- высокий риск ПГО: более 10% (диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли (Grade 3-4), менингиомы (ICD-O code .../1,/3; Grade 2-3)).

Согласно полученным данным, наименьшая вероятность развития ПГО была характерна для открытого хирургического лечения опухолей черепных нервов. Основу данной нозологической группы пациентов составляют пациенты, оперированные по поводу вестибулярных шванном. Доброкачественное биологическое поведение, внемозговое расположение, наличие естественного микрохирургического коридора к опухоли, а также прецизионная микрохирургическая техника в связи с необходимостью сохранения функции лицевого нерва, на наш взгляд, являются ключевыми аспектами, обуславливающими низкий процент геморрагических осложнений в подобных случаях.

Наибольшая вероятность формирования ПГО была характерна для злокачественных менингеальных опухолей. При этом обращает внимание, что, несмотря на высокий суммарный риск ПГО, частота формирования значимых кровоизлияний для данной группы сравнительно низкая (0,79%). Объяснение данной тенденции заключается в преимущественном формировании после хирургии недоброкачественных менингиом небольшого объема паренхиматозных ВЧК по типу ВИГТ, которые клинически протекают доброкачественно и попадают в группу «малых» кровоизлияний. Это, вероятно, обусловлено сложностями сохранения плоскости диссекции на фоне инвазии опухолевой ткани в нормальную мозговую ткань и более частой интраоперационной облитерацией перитуморального венозного русла в сравнении с доброкачественными менингиомами, что и приводит к формированию мелких мозаично расположенных кровоизлияний по типу ВИГТ, выявляемых зачастую по результатам контрольной нейровизуализации.

Высокие риски «значимых» паренхиматозных ПГО, как с клинической точки зрения наиболее неблагоприятных, выявлены у церебральных метастазов (2,07%), злокачественных глиальных опухолей (2,55%). Данный результат не выглядит неожиданным, учитывая их крайне агрессивное биологическое поведение, разнонаправленные нарушения как локального, так и системного гемостаза, сопровождающие данные нозологические формы, грубые морфологические изменения сосудов и инфильтративный характер роста.

Исходя из предложенной нами дифференцировки рисков ПГО, выявлена тенденция к более высокой частоте и рискам развития ПГО в хирургии злокачественных ОГМ. С целью проверки данной гипотезы все клинические случаи распределены в соответствии с международным морфологическим кодом (ICD-O code) на злокачественные (ICD-O code .../3), доброкачественные (ICD-O code .../0) варианты и ОГМ неясного биологического поведения (ICD-O code .../1). Данные по ОГМ неясного биологического поведения ввиду малого количества случаев в выборке (n=65) в сравнительном анализе не учитывались.

В группе доброкачественных ОГМ в ходе госпитализации частота развития послеоперационных ВЧК составила 5,96%, в группе злокачественных ОГМ – 10,87% ( $p < 0,001$ ). Расчет отношения шансов в моновариационном логистическом регрессионном анализе для ФР «злокачественное биологическое поведение опухоли» составил: ОШ=1,926 [1,483-2,503] при ДИ=95%. Следовательно, риск формирования геморрагических осложнений в хирургии злокачественных интракраниальных неоплазий базово в 2 раза выше в сравнении с доброкачественными.

При анализе таких ФР, как продолженный рост и мультифокальный характер роста опухолей, достоверных различий выявлено не было как для паренхиматозных ( $p=0,064$  и  $p=0,236$  соответственно), так и для эпидуральных ВЧК ( $p=0,624$  и  $p=0,114$  соответственно). Однако при селективном анализе ФР «мультифокальный характер роста» для группы супратенториальных внутримозговых ОГМ обнаружены различия при формировании паренхиматозных ВЧК (ОШ=2,154 [1,039-4,468], ДИ 95%,  $p=0,036$ ). По-видимому, увеличение в 2

раза рисков формирования паренхиматозных ВЧК в данном случае связано с сложностью резекции высокозлокачественных глиальных опухолей с мультифокальным ростом, в процессе которой хирург работает с мозаично представленными фокусами опухолевой анаплазии и менее злокачественных участков, перифокальной отечной мозговой ткани, что сильно затрудняет интраоперационную дифференцировку, ведет к большей хирургической агрессии с меньшей радикальностью, провоцируя тем самым формирование послеоперационных геморрагий (Рисунок 6).

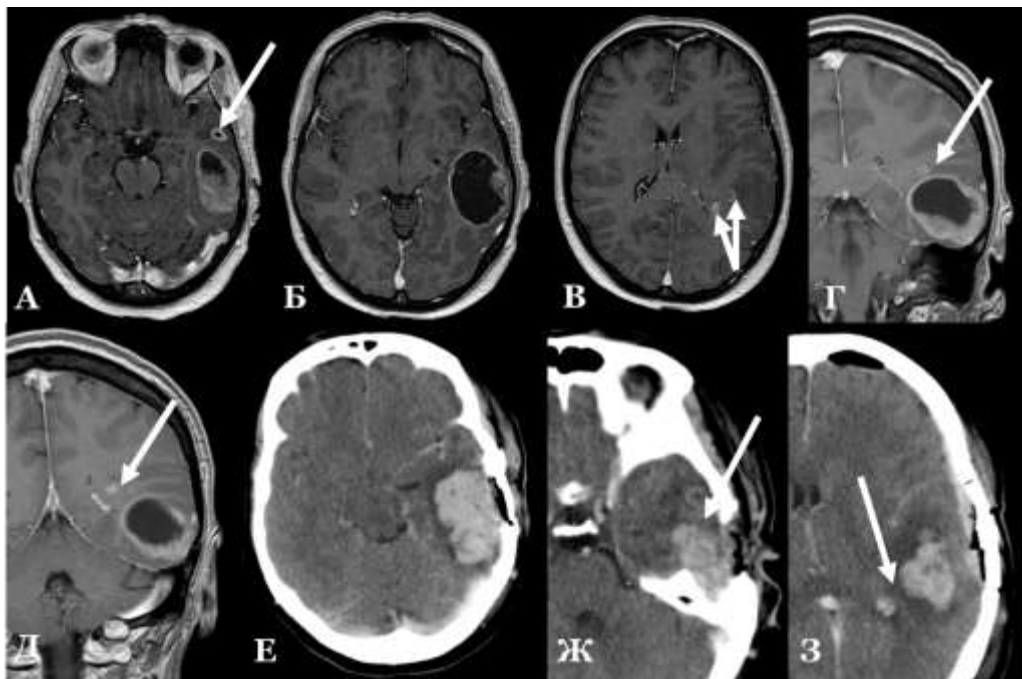


Рисунок 6 – Пример паренхиматозного кровоизлияния после удаления первично-множественной высокозлокачественной глиальной опухоли левой височной доли, жен., 47л. (К-ва Е.Ю., и/б № 14781/2013). А, Б, В, Г, Д – предоперационное МРТ в T1-режиме с контрастированием (аксиальные и коронарные проекции). Стрелками обозначены малые опухолевые узлы. Е – послеоперационное КТ с контрастированием, аксиальный срез. Послеоперационная гематома ложа удаленной опухоли. Ж – послеоперационное КТ с контрастированием, аксиальный срез на уровне базальных отделов височной доли. Стрелкой обозначен источник послеоперационной гематомы – не удаленный малый опухолевый узел по передне-нижнему краю основного узла опухоли, повреждена его ангиогенная пролиферативная зона. З – послеоперационное КТ с контрастированием, аксиальный срез на уровне верхнего края основного узла опухоли. Между ложем удаленной опухоли и малым интактным опухолевым перивентрикулярным узлом имеется слой (обозначен стрелкой), не накапливающей контраст отечной мозговой ткани / фокус глиальной опухоли без анаплазии. В данной зоне исходно был достигнут удовлетворительный гемостаз

Также при селективном анализе того же ФР для группы супратенториальных вне мозговых ОГМ аналогично обнаружены различия на границе статистической значимости при формировании эпидуральных ВЧК (ОШ=3,510 [0,935-13,373], ДИ 95%,  $p=0,048$ ). Данный факт, на наш взгляд, объясняется тем, что в хирургии множественных менигиом чаще имелась необходимость в формировании трепанационного окна большой площади, зачастую сопоставимой с размерами декомпрессивных трепанаций в ургентной нейрохирургии (Рисунок 7). Однако, в отличие от хирургии острого повреждения мозговых структур, в нашем случае обширные пластики ТМО в подавляющем большинстве случаев выполнялись в условиях релаксированной мозговой ткани, что в совокупности с меньшей, чем ТМО, механической плотностью трансплантатов приводило к формированию больших объемов «свободного» пространства и сыграло ключевую роль в 3,5 кратном увеличении рисков эпидуральных ВЧК.

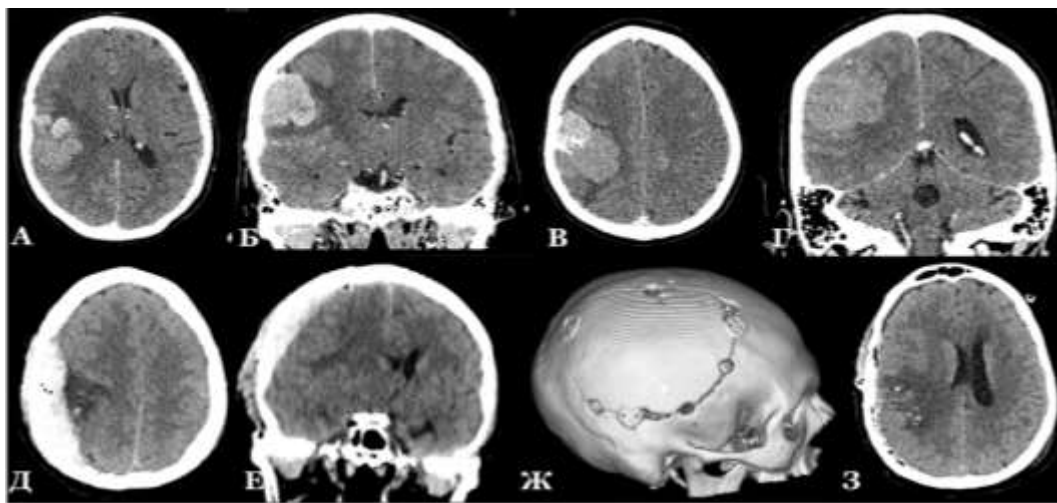


Рисунок 7 – Пример значимого эпидурального кровоизлияния после удаления многоузловой ангиоматозной менигиомы правой височно-теменной конвекситальной локализации, жен., 64г. (М-ва Т.В., и/б № 103654/2021). А, Б, В, Г – предоперационное КТ с контрастированием, последовательные аксиальные и коронарные проекции. Множественные узлы опухоли предполагали формирование трепанационного окна большой площади. Д, Е – послеоперационное КТ в нативном виде, аксиальная и коронарная проекции. Визуализируется эпидуральная гематома по всей зоне трепанационного окна. Непосредственный источник гематомы – апоневротические сосуды в зоне локального повреждения сухожильного шлема, возникшего при заборе надкостничного трансплантата ТМО. Ж – 3D-реконструкция черепа, размер трепанационного окна 13x11см. Е – КТ после ревизионной операции в нативном виде, аксиальный срез

Предшествующие операции кровоизлияния в опухоль, согласно литературным данным, имеют место в 3,9% всех ОГМ преимущественно метастатического характера или злокачественных глиом (Древаль О.Н. и соавт., 2013). Многочисленные патофизиологические звенья, приводящие к формированию спонтанных нарушений мозгового кровообращения по геморрагическому типу у больных с недиагностированными / неоперированными ОГМ, продолжают оказывать воздействие и во время периоперационного периода. Однако в данном исследовании влияние ФР «предшествующее операции кровоизлияние в опухоль» на формирование паренхиматозных ВЧК выявлено не было ( $p=0,379$ ).

Многие хирурги эмпирически полагают, что риски послеоперационных ПГО увеличиваются при резекции глубинных новообразований. Среди обоснований данному предположению называются: сложности хирургического гемостаза в условиях ограниченной видимости и малой манипуляционной маневренности при наличии узкой и глубокой операционной раны, необходимость увеличения тракции мозговых структур соответственно увеличению хирургического коридора. Исследований, подтверждающих или опровергающих данную точку зрения, в литературе не описано. Нами были сформулированы критерии предполагаемого ФР «инвазия опухоли в глубинные / стволовые структуры». К таковым относятся: инвазия ОГМ в стенку боковых желудочков, вовлеченность в онкологический процесс базальных ядер, срединных структур (мозолистое тело, ствол головного мозга), опухолевые поражения островковой доли, инвазия ОГМ в стенку 4-го желудочка. При проверке данной гипотезы выявлено, что данный ФР является селективным для внутримозговых ОГМ (ОШ=4,125 [2,639-6,447], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), увеличивая риск паренхиматозных кровоизлияний более чем в 4 раза.

Еще одной предполагаемой селективной характеристикой опухоли, имеющей схожее с предыдущим ФР патогенетическое теоретическое обоснование в формировании ПГО для внутримозговых ОГМ, являлось отсутствие инвазии опухоли в поверхность коры головного мозга. В подобных ситуациях хирургу необходимо выполнять микрохирургическую резекцию опухоли через минимально



возможную энцефалотомическую рану. Одновременное стремление к минимизации травматизации мозговых структур и максимальной степени радикальности резекции может приводить к ухудшению обзора операционной раны, нарушению дифференцировки тканей, ятрогенному повреждению магистральных сосудистых структур (Рисунок 8). По результатам проверки данной гипотезы установлено, что ФР «интактная поверхность коры головного мозга» увеличивает риски паренхиматозных ВЧК в хирургии внутримозговых ОГМ более чем в 3,5 раза (ОШ=3,775 [2,399-5,941], ДИ 95%,  $p<0,001$ ).

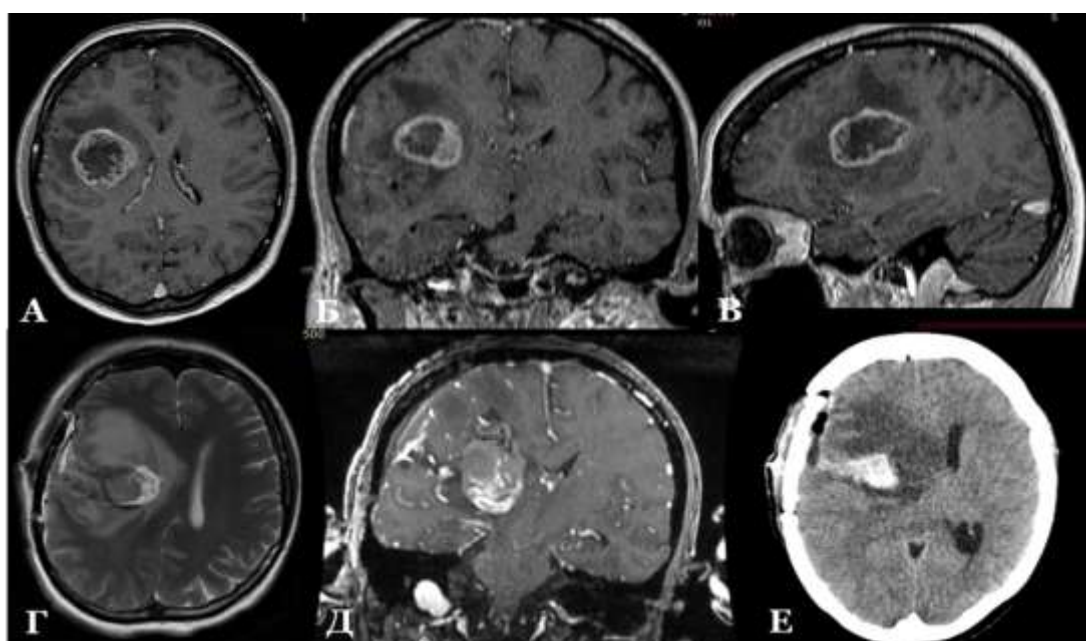


Рисунок 8 – Пример малого паренхиматозного кровоизлияния после удаления высокозлокачественной глиальной опухоли глубинных отделов правой лобной доли с интактной поверхностью коры головного мозга, жен., 41г. (М-на Т.В., и/б № 93804/2018). А, Б, В – предоперационное МРТ в T1-режиме с контрастированием (аксиальная, коронарная и сагиттальная проекции). Г – послеоперационное МРТ в режиме T2 Propeller, аксиальный срез. Малое послеоперационное кровоизлияние ложа удаленной опухоли. Д – послеоперационное МРТ в режиме T1 с контрастированием, коронарный срез. Визуализируется остаточный фрагмент опухоли с накоплением контраста по нижнемедиальному краю операционного ложа. Е – послеоперационное КТ без контрастирования в динамике на 3-е сутки, аксиальный срез

Наличие предоперационного расширения желудочковой системы, возникающее чаще при блоке ликвороциркуляции, приводит к повышению ВЧД,

следствием чего является возникновение странгуляционных изменений при ущемлении мозговых структур по краю разреза ТМО / трепанационного окна или, наоборот, к избыточному западению мозговой ткани с отрывом переходных вен вследствие интраоперационной эвакуации ликвора. Данные патофизиологические механизмы прямо или косвенно теоретически могут приводить к увеличению рисков ПГО. Результаты нашего исследования данной закономерности не выявили как в группе паренхиматозных ВЧК ( $p=0,379$ ), так и в группе эпидуральных ВЧК ( $p=0,667$ ). Селективный анализ данного ФР для субтенториальных ОГМ, чаще вызывающих окклюзионную гидроцефалию, также был негативным как для паренхиматозных ВЧК ( $p=0,105$ ), так и для эпидуральных ВЧК ( $p=0,969$ ).

Отдельного внимания заслуживает один из ключевых параметров, характеризующих интракраниальные неоплазии, – объем опухолевой ткани. Результаты исследования с учетом локализационного признака по данному параметру отражены в таблице 12.

Таблица 12 – Средние значения объемов опухолей и достоверность различий по группам

Объем опухоли, мл			Mean±SD	Median (IQR)	p value
1	Вся выборка		34,2±40,5	20,8 (9,6-44,6)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	29,9±35,7	18,8 (8,2-38,7)	$p<0,001$
		Группа ВЧК	52,2±52,3	38,0 (15,9-72,4)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	33,7±39,8	20,5 (9,5-44,1)	0,054
		Группа ВЧК	44,1±50,6	33,9 (10,6-55,0)	
2	Супратенториальные ОГМ		40,4±43,9	26,8 (12,4-53,2)	-
3	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	35,5±39,3	23,5 (10,9-46,8)	$p<0,001$
		Группа ВЧК	57,4±53,8	43,9 (19,3-76,7)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	39,9±43,2	26,5 (12,3-52,2)	0,288
		Группа ВЧК	48,4±54,2	35,5 (14,3-58,9)	
	Субтенториальные ОГМ		14,8±15,1	10,0 (5,4-20,1)	-
3	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	14,3±14,1	9,9 (5,0-20,0)	0,057
		Группа ВЧК	19,2±21,5	14,8 (8,1-23,7)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	14,4±14,6	9,98 (5,1-20,0)	0,065
		Группа ВЧК	25,3±23,6	13,7 (9,9-38,7)	

При сплошном анализе всей выборки пациентов были найдены достоверные различия в объемах опухолевой ткани как для группы паренхиматозных ( $p<0,001$ ), так и для эпидуральных ВЧК ( $p=0,054$ ). В группе пациентов с осложнениями

наблюдался исходно большой объем опухолей. Однако данное сравнение недостаточно корректно, принимая во внимание тот факт, что волюметрические параметры в нейрохирургии следует анализировать отдельно для супра-/субтенториальных ОГМ. При дальнейшем, дифференцированном по локализационному признаку анализе различия в объемах опухолей выявлены только для супратенториальных процессов при формировании паренхиматозных ВЧК ( $p < 0,001$ ), при формировании супратенториальных эпидуральных ВЧК различия были не достоверны ( $p = 0,288$ ). Для субтенториальных процессов при обоих типах ПГО различия находились на границе статистической значимости (для паренхиматозных ВЧК  $p = 0,057$ , для эпидуральных ВЧК  $p = 0,065$ ).

На основе анализа значений средних величин ОГМ были выдвинуты предположения о критическом объеме опухолевой ткани, увеличивающей риски ПГО: для супратенториальных объемных процессов – 40 мл и более, для субтенториальных объемных процессов – 15 мл и более. Результаты проверки гипотезы в моновариационном логистическом регрессионном анализе: ФР «объем опухоли 40мл и более» увеличивал 3-кратно риски формирования паренхиматозных супратенториальных ВЧК (ОШ=2,894 [2,050-4,086], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ) и не оказывал влияния на формирование эпидуральных супратенториальных ВЧК ( $p = 0,190$ ); ФР «объем опухоли 15мл и более» статистически не влиял на риски формирования как паренхиматозных субтенториальных ВЧК ( $p = 0,160$ ), так и эпидуральных субтенториальных ВЧК ( $p = 0,711$ ).

Большая зона перифокального отека сопряжена с большей интраоперационной ятрогенной травматизацией мозговой ткани, следовательно, может быть фактором риска ПГО. Зона перифокального отека – одна из немногих характеристик внемозговых ОГМ, которая могла бы быть унифицирована и объективно проанализирована (Рисунок 9). Все пациенты с внемозговыми опухолями распределены по выраженности перифокального отека в соответствии с адаптированной шкалой Gilbert et al. (Приложение А.4).

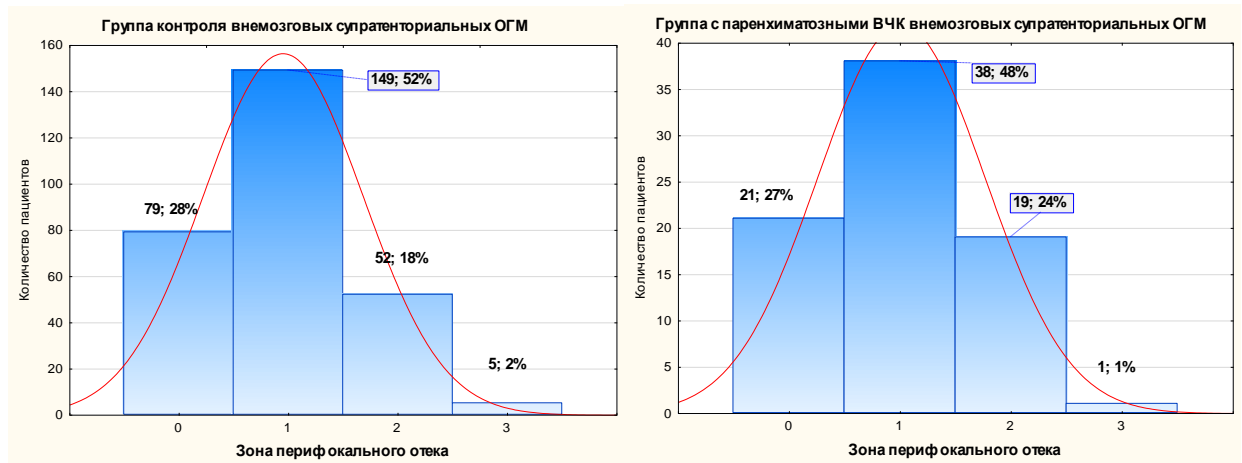


Рисунок 9 – Распределение пациентов группы контроля и группы с parenхиматозными ВЧК после резекции внеозговых супратенториальных ОГМ в соответствии с величиной зоны перифокального отека

Однако при сравнительном анализе достоверных различий по группам в зависимости от величины зоны перифокального отека получено не было ( $p=0,522$ ).

### 3.1.5 Анестезиологические факторы риска

Широко распространенная шкала Американского общества анестезиологов (ASA) представляет собой субъективную оценку общего состояния здоровья пациента, основанную на пяти классах (Приложение А, Таблица А.3). Установлено, что частота послеоперационных осложнений тесно связана с классом ASA. При оценке по ASA в 1 балл суммарная частота осложнений составляет 0,41 на 1000 операций, при оценке в 4 и 5 баллов – 9,6 на 1000 операций (Tiret L. et al., 1988; Daabiss M., 2011). В данном исследовании достоверные различия получены по зависимости формирования parenхиматозных ВЧК от оценки по классу ASA для parenхиматозных ВЧК ( $p<0,001$ ) и не установлены для эпидуральных ВЧК ( $p=0,459$ ).

На рисунке 10 отражено, что в группе контроля доля пациентов с более низкими классами по ASA (I и II) выше, чем в группе с parenхиматозными кровоизлияниями, и наоборот, доля пациентов с более высокими классами (III и IV) выше в группе с кровоизлияниями. В нашей выборке не было пациентов V класса

по ASA, так как, по определению, пациенты данного класса находятся в стадии грубой декомпенсации с ожидаемой продолжительностью жизни 24 часа с оперативным вмешательством или без него, что является абсолютным противопоказанием к плановому хирургическому лечению ОГМ.

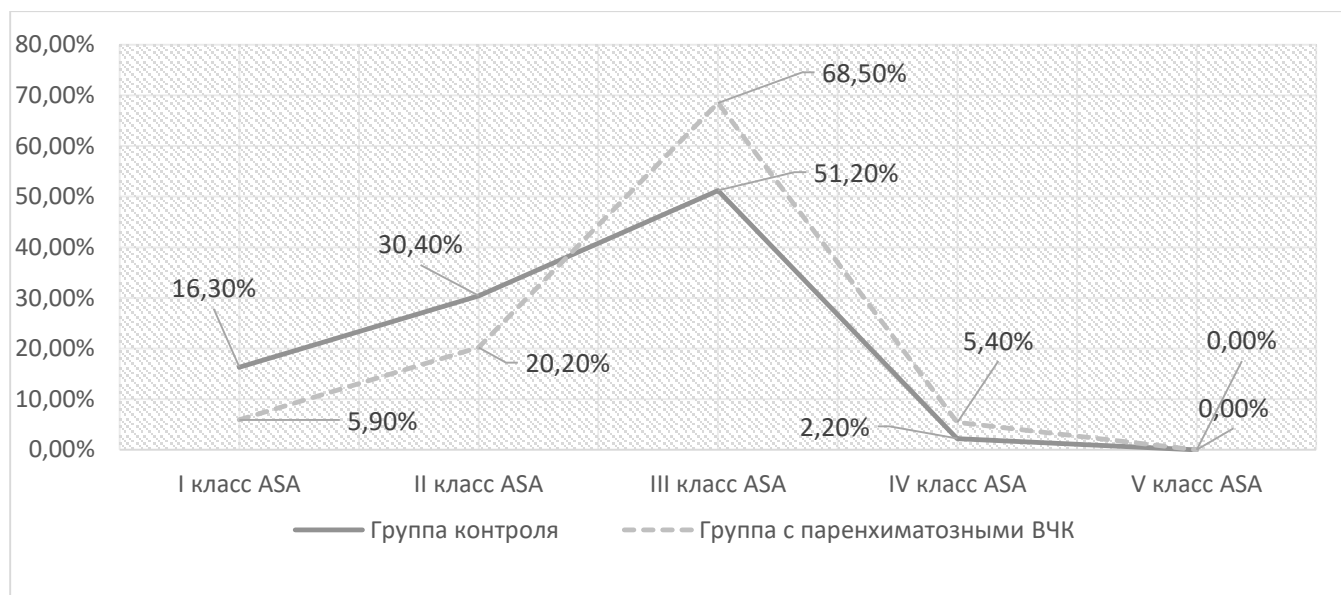


Рисунок 10 – Распределение пациентов в соответствии с оценкой по ASA

Следующая важная группа ФР развития послеоперационных ВЧК, требующая многостороннего анализа, – это периоперационная гипертензия.

Нами были определены и проанализированы следующие показатели периоперационного мониторингирования артериального давления:

- Максимальное систолическое и среднее АД предоперационно (неинвазивное однократное измерение)
- Максимальное систолическое и среднее АД интраоперационно (инвазивный мониторинг в 100% случаев)
- Максимальное систолическое и среднее АД постоперационно (инвазивный мониторинг в более чем 85% случаев)

На таблице 13 отражены достоверные различия величин АД для группы паренхиматозных ВЧК в пред/-постоперационном периоде. Достоверных различий показателей АД интраоперационно выявлено не было, что может свидетельствовать о лучшей интраоперационной коррекции подъемов АД в ходе

анестезии на фоне непрерывного инвазивного мониторинга. Различия, выявленные в ходе предоперационного обследования, легко объяснимы и чаще всего были обусловлены наличием установленного у пациентов сопутствующего диагноза эссенциальной артериальной гипертензии, о чем свидетельствует достоверно более высокие показатели АД у пациентов с ФР «Гипертоническая болезнь» ( $p<0,001$ ).

Таблица 13 – Средние значения показателей артериального давления и достоверность различий по группам

Показатель			Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	p value
1	Максимальное систолическое АД предоперационно		137,0 $\pm$ 17,4	135 (125-150)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	136,3 $\pm$ 17,1	135 (125-145)	0,007
		Группа ВЧК	140,1 $\pm$ 18,0	140 (130-150)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	137,1 $\pm$ 17,4	135 (125-150)	0,428
		Группа ВЧК	135,4 $\pm$ 17,5	130 (120-150)	
2	Среднее АД предоперационно		98,8 $\pm$ 11,6	99,0 (90,8-105,6)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	98,3 $\pm$ 11,3	97,3 (90,8-105,6)	0,041
		Группа ВЧК	100,5 $\pm$ 12,8	99,0 (92,4-108,9)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	98,8 $\pm$ 11,6	99,0 (92,4-105,6)	0,342
		Группа ВЧК	97,8 $\pm$ 11,6	94,9 (87,4-107,3)	
3	Максимальное систолическое АД интраоперационно		118,4 $\pm$ 15,5	120 (110-125)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	118,1 $\pm$ 15,5	120 (110-125)	0,127
		Группа ВЧК	119,7 $\pm$ 15,3	120 (110-130)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	118,5 $\pm$ 15,6	120 (110-125)	0,401
		Группа ВЧК	116,6 $\pm$ 14,5	115 (110-120)	
4	Среднее АД интраоперационно		86,2 $\pm$ 11,7	85,8 (79,2-92,4)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	86,0 $\pm$ 11,7	85,8 (77,6-92,4)	0,194
		Группа ВЧК	87,1 $\pm$ 11,5	85,8 (79,2-92,4)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	86,3 $\pm$ 11,7	85,8 (79,2-92,4)	0,281
		Группа ВЧК	84,6 $\pm$ 10,8	83,3 (77,6-89,1)	
5	Максимальное систолическое АД постоперационно		142,6 $\pm$ 35,2	140 (130-155)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	140,2 $\pm$ 37,8	140 (130-150)	$p<0,001$
		Группа ВЧК	152,2 $\pm$ 18,3	155 (140-165)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	142,6 $\pm$ 35,9	140 (130-155)	0,455
		Группа ВЧК	142,5 $\pm$ 16,8	142,5 (135-155)	
6	Среднее АД постоперационно		101,2 $\pm$ 15,0	100,7 (92,4-108,9)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	99,8 $\pm$ 15,2	99 (92,4-105,6)	$p<0,001$
		Группа ВЧК	106,9 $\pm$ 12,5	107,3 (97,4-115,5)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	101,1 $\pm$ 15,1	100,6 (92,4-108,9)	0,388
		Группа ВЧК	102,5 $\pm$ 13,0	102,3 (92,4-110,6)	

Наибольшие различия с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) были получены согласно данным мониторингирования постоперационного АД. Медианные значения различий между контрольной группой и группой паренхиматозных ВЧК при этом достигают 15 мм.рт.ст для систолического АД и 8 мм.рт.ст для среднего АД. Медианное значение максимального систолического АД постоперационно в группе паренхиматозных ВЧК достигает 155 мм.рт.ст., а разница среднего АД пост/интраоперационно составила в той же группе более 20 единиц. На основе анализа вышеуказанных цифр и с учетом данных литературы было сформулировано предположение о том, что факторами риска паренхиматозных ВЧК могут быть: «Максимальное систолическое АД постоперационно 160 мм.рт.ст и выше», «Изменение среднего АД интра/постоперационно на 20 мм.рт.ст и более». Результаты проверки гипотезы в моновариационном логистическом регрессионном анализе подтвердили вышеуказанное предположение: «Максимальное систолическое АД постоперационно 160 мм.рт.ст и выше» увеличивало 8-кратно риски формирования паренхиматозных ВЧК (ОШ=8,296 [5,797-11,873], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ); ФР «Изменение среднего АД интра/постоперационно на 20 мм.рт.ст и более» влиял на риски формирования паренхиматозных ВЧК в меньшей степени, но схожим образом (ОШ=2,437 [1,781-3,336], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ).

Важным моментом, касающимся периоперационных показателей АД у нейроонкологических пациентов, не отраженным в мировой литературе, является факт применения периоперационного введения вазопрессоров и наличие эпизодов системной гипотензии. Периоперационное применение вазопрессоров в нашей серии отмечено в 16,6% случаев ( $n=171$ ). Однако достоверных различий по группам формирования как паренхиматозных ВЧК ( $p=0,077$ ), так и эпидуральных ВЧК ( $p=0,690$ ) обнаружено не было.

Применение системных гемостатических средств в нашем исследовании ограничено одним препаратом в стандартной дозировке: аминокaproновая кислота 5%-200,0мл. Каких-либо достоверных различий с точки зрения формирования любых типов ВЧК в зависимости от факта применения аминокaproновой кислоты

обнаружено не было ( $p=0,185$  для группы паренхиматозных ВЧК,  $p=0,113$  для группы эпидуральных ВЧК).

Переливание любых компонентов крови в нашем исследовании, вне зависимости от типа используемого агента, не было ассоциировано с увеличением рисков формирования паренхиматозных ВЧК. Данные отражены в таблице 14.

Таблица 14 – Достоверность различий по группам и результаты моновариационного анализа для анализа фактора риска – «Гемотрансфузия»

Тип гемотрансфузии	Паренхиматозные ВЧК		Эпидуральные ВЧК	
	ОШ (ДИ 95%)	p value	ОШ (ДИ 95%)	p value
Гемотрансфузия: Переливание свежемороженой плазмы	–	0,102	–	0,063
Гемотрансфузия: Переливание эритроцитарной взвеси	–	0,098	–	0,744
Гемотрансфузия: Аутореинфузия крови	–	0,232	–	0,835
Переливание любого компонента крови	–	0,929	–	0,436

Объемы интраоперационной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов различались незначительно и по полученным данным не влияли на риски формирования ПГО. Результаты исследования по данному параметру отражены в таблице 15.

Таблица 15 – Средние значения объемов интраоперационной инфузии растворов и достоверность различий по группам

Объем инфузии, мл			Mean±SD	Median (IQR)	p value
1	Кристаллоидные растворы		2044±483	2000 (1500-2500)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	2034±452	2000 (1500-2500)	0,905
		Группа ВЧК	2086±594	2000 (1500-2500)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	2039±476	2000 (1500-2500)	0,625
		Группа ВЧК	2120±606	2000 (1500-2500)	
2	Коллоидные растворы		44±169	-	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	38±152	-	0,333
		Группа ВЧК	69±217	-	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	43±166	-	0,803
		Группа ВЧК	56±186	-	



### 3.1.6 Хирургические факторы риска

Данная группа факторов риска наименее подробно освещена в мировой литературе. Чаще всего все известные ФР, обусловленные действиями хирурга, являющиеся в той или иной мере по своей сути ятрогенными, являются сложно доказуемыми и плохо поддающимися объективному непредвзятому изучению. Вследствие указанных причин большинство подобных ФР являются экспертными мнениями без соответствующей доказательной базы. Нами была предпринята одна из первых попыток изучения хирургических ФР и их роли в формировании ПГО.

В нашем исследовании не было обнаружено, что какое-либо определенное интраоперационное позиционирование пациента ассоциировано с увеличением риска постоперационных ВЧК. Результаты отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Достоверность различий по группам для анализа фактора риска – «Интраоперационное положение пациента»

Положение пациента на операционном столе	p value, для паренхиматозных ВЧК	p value, для эпидуральных ВЧК
Сидя / Полусидя	0,888*	0,775*
Бок / Полубок	0,372	0,334
На спине	0,988	0,200

Примечание: \* ФР исследовался селективно для субтенториальных опухолей

Особое внимание в данном вопросе уделено положению пациента «Сидя/Полусидя». В ряде исследований сообщалось о более высоких рисках кровоизлияний при использовании указанного положения (Yamakami I. et al., 2004; Mavarez-Martinez A. et al., 2020). С учетом этого и с целью получить более репрезентативные результаты по данному вопросу отдельно произведен анализ среди пациентов с субтенториально расположенными ОГМ. Однако в селективном анализе достоверных различий по группам, независимо от типа ВЧК, также получено не было.

Предоперационная эмболизация сосудистой сети ОГМ – высокоэффективная методика редукции кровотока в опухолях путем введения в их артериальную сеть

эмболизирующих агентов, которая положительно влияет на интраоперационную кровопотерю, улучшает демаркацию и дифференцировку тканей. Теоретически очевидным положительным эффектом эмболизации могло бы быть снижение риска формирования послеоперационных ВЧК. Однако в нашем исследовании такой зависимости выявлено не было ( $p=0,275$  для группы паренхиматозных ВЧК,  $p=0,394$  для группы эпидуральных ВЧК). Причиной подобных негативных результатов, вероятно, является низкая репрезентативность выборки в данном отношении вследствие малого количества случаев эмболизации ОГМ в данном исследовании – 1,26% ( $n=13$ ).

Из собственного опыта практического применения данной методики следует отметить, что она имеет ряд негативных аспектов. В ходе эмболизации возможен заброс фрагментов клеевой композиции через хорошо развитую сеть анастомозов в интактные мозговые сосуды с формированием зон ишемии и ассоциированного ятрогенного неврологического дефицита. Технические ограничения супер-селективной эмболизации делают профилактику данного вида осложнений трудноконтролируемой. Также в послеоперационном периоде затруднена интерпретация томографических исследований вследствие артефактов, возникающих из-за специфических параметров рентгенконтрастности клеевой композиции. Описанные недостатки отображены на примере выполнения предоперационной эмболизации высокозлокачественной глиальной опухоли на стыке височной и теменной доли левого полушария клеевой композицией «Оникс» (Рисунок 11).

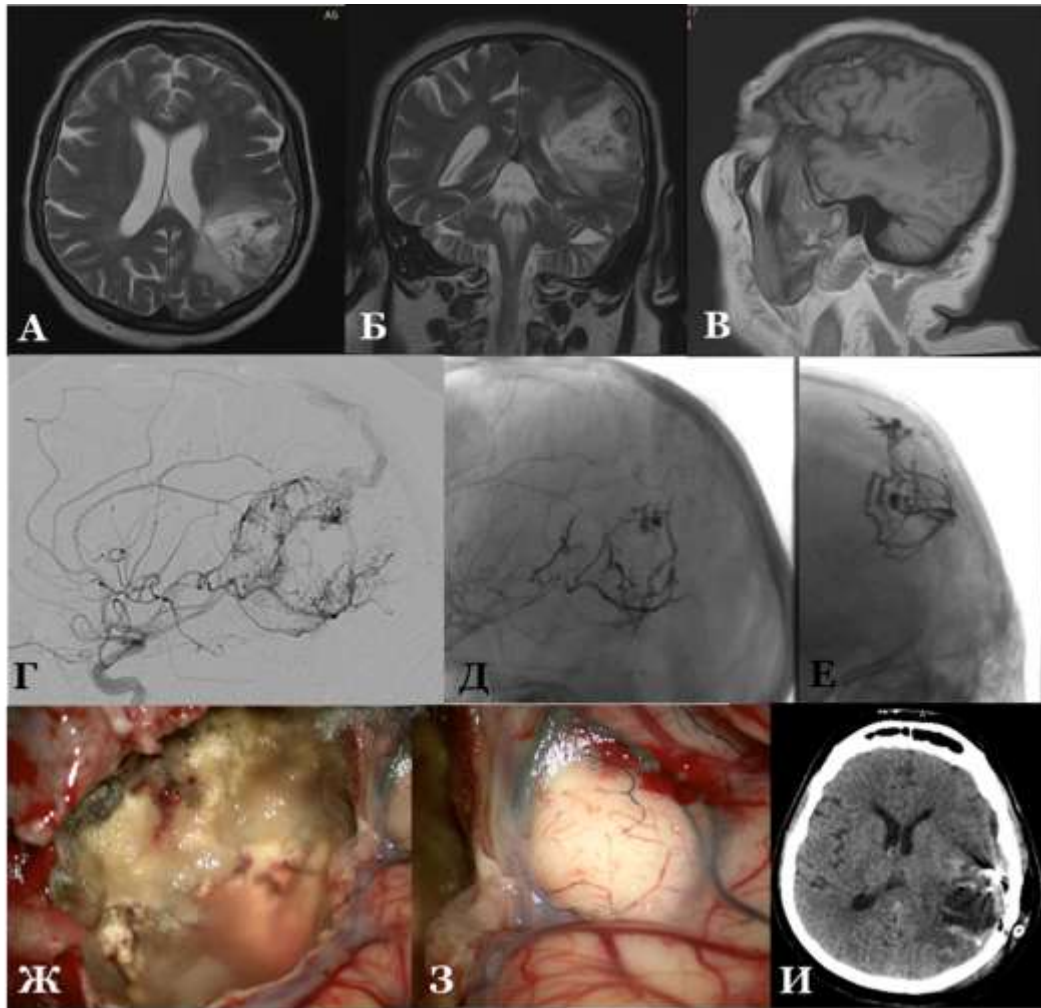


Рисунок 11 – Пример выполнения предоперационной эмболизации высокосложившейся глиальной опухоли на стыке височной и теменной доли левого полушария с целью редукции кровотока артериальной сети опухоли клеевой композицией «Оникс», жен., 64г. (К-ва О.В., и/б № 21929/2020). А, Б, В – предоперационное МРТ в Т2- и Т1-режимах без контрастирования (аксиальная, коронарная и сагиттальная проекции). Г – предоперационная ангиограмма на которой визуально определяется обильная сосудистая сеть опухоли из теменных и височных ветвей левой СМА и крупный венозный дренаж позадитеменной группы вен ВСС. Д, Е – ангиограмма после выполнения суперселективной эмболизации питающей сети опухоли (сагиттальная и коронарная проекции).

Отмечено возникновение транзиторного верхнего монопареза. Ж – интраоперационное фото ложа удаленной опухоли, достигнут хороший локальный гемостаз с минимальной интраоперационной кровопотерей (150 мл). З – интраоперационное фото верхнего края ложа удаленной опухоли. Визуально определяется эмболизированная транзиторная артериальная ветвь и мелкие корковые ветви, просвет которых также заполнен эмболизующим агентом. И – послеоперационное КТ, аксиальный срез. Интерпретация исследования затруднена вследствие артефактов, возникших из-за высокой рентгеноконтрастности клеевой композиции.

Нами был проанализирован собственный опыт применения топических гемостатиков. С целью объективной оценки полученных данных необходимо обозначить ряд условий и допущений по вопросу использования топических гемостатических агентов в нейрохирургии.

Первое условие – доступность. Поскольку применение, в частности, активных локальных гемостатических средств ограничено в силу экономических причин. Второе ключевое условие – допустимость использования в нейрохирургической ране. В соответствующих инструкциях по применению производители стараются предоставлять максимально общие неспецифические рекомендации, минимизируя конкретную информацию о результатах взаимодействия и нежелательных побочных реакциях с определенными типами тканей. Возможной причиной подобной практики фармкомпаний является нежелание проводить дорогостоящие рандомизированные клинические исследования по данному вопросу, что подтверждается малым количеством публикаций.

Примеры интраоперационных фотографий с применением основных типов гемостатиков отражены на рисунке 12.

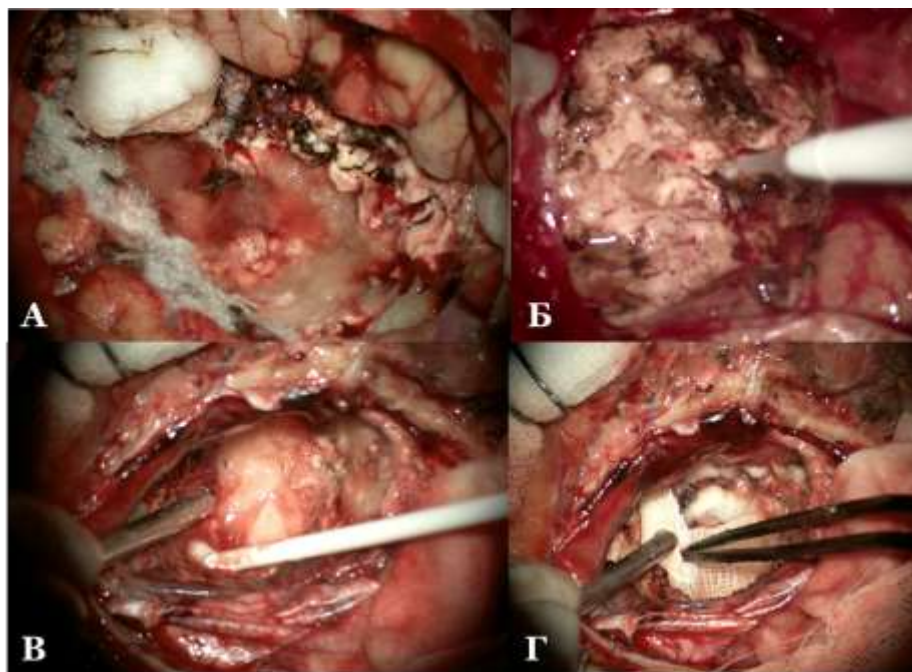


Рисунок 12 – Клинические примеры выполнения паренхиматозного хирургического гемостаза разными топическими гемостатиками после удаления высокозлокачественных глиальных опухолей. А – ложе удаленной опухоли с уложенной окисленной целлюлозой, наиболее распространенный тип химического гемостаза в нейрохирургии, жен., 32г. Б – распыление аутологичного фибринового клея в ложе удаленной опухоли (Vivostat), дорогостоящая перспективная методика, муж., 24г. В, Г – обработка ложа удаленной опухоли фибрин-тромбиновой пеной с последующим распределением по поверхности ватником, высокоэффективная методика, успешно применяемая при наличии остаточных фрагментов опухоли, жен., 66л. (А – С-ко М.Г., и/б № 48416/2015; Б – Р-ов М.Б., и/б № 76648/2021; В, Г – Т-на Н.П., и/б № 62958/2020)

Наше мнение по проблеме допустимости применения локальных гемостатиков с целью гемостаза мозговой паренхимы и эпидурального пространства, а также достоверность различий по группам и результаты моновариационного анализа для анализа ФР – «Отказ от применения локальных гемостатиков» отражены в таблице 17. Несмотря на допустимость применения в ложе удаленной опухоли фибриновых клеев с функцией распыления, анализ их применения не был возможен ввиду малого количества подобных клинических случаев. Использование фибриновых клеев без функции распыления, несмотря на теоретическую допустимость, нами не производилось по причине образования

плотных конгломератов в ложе опухоли при введении игольчатым инъектором без распыления.

Таблица 17 – Достоверность различий по группам и результаты моновариационного анализа для анализа фактора риска – «Отказ от применения локальных гемостатиков»

Локальное гемостатическое средство	Паренхиматозный гемостаз	Эпидуральный гемостаз	Паренхиматозные ВЧК		Эпидуральные ВЧК	
			ОШ (ДИ 95%)	p value	ОШ (ДИ 95%)	p value
Продукты окисленной целлюлозы (Surgicell, Avitene)	+	+	–	0,210	–	–
Адсорбирующие гемостатические губки (Тахокомб, Тахосил)	+	+	–	0,379	–	0,113
Фибрин-тромбиновые пены (Surgiflo с тромбином, Floseal с тромбином)	+	+	3,599 [1,548-8,368]	0,002	–	–
Фибриновые клеи с функцией распыления (аутологичный фибриновый клей Vivostat, фибрин-тромбиновый клей Evicel)	+	+	–	–	2,548 [1,002-6,477]	0,042
Фибриновые клеи без функции распыления (Tissucol KIT)	+	+	–	–	–	0,853

Достоверно хорошие результаты в отношении гемостаза мозговой паренхимы в ложе удаленной опухоли показали фибрин-тромбиновые пены. Риски паренхиматозных ВЧК при их применении снижались более чем в 3,5 раза (ОШ=3,599 [1,548-8,368], ДИ 95%, p=0,002). Схожим образом снижали риски эпидуральных кровотечений фибриновые клеи с функцией распыления (ОШ=2,548 [1,002-6,477], ДИ 95%, p=0,042). Следует отметить, что, согласно нашим данным, применение фибрин-тромбиновых пен является высокоэффективным методом контроля диффузного рефрактерного к применению иных методик интраоперационного кровотечения вплоть до высокой интенсивности, за исключением случаев повреждений магистральных и вторичных артериальных

стволов (Рисунок 13). Достижение удовлетворительного гемостаза благодаря использованию данного вида топических гемостатиков возможно даже в условиях пролиферативных зон высокозлокачественных глиальных опухолей.

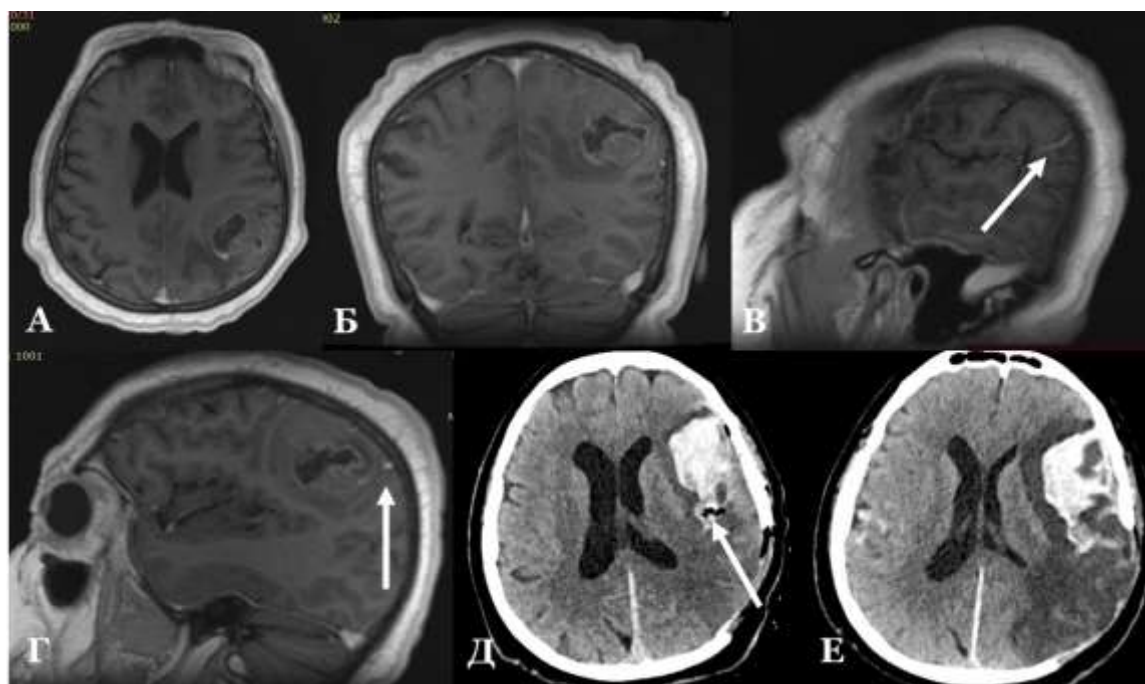


Рисунок 13 – Пример некорректного применения фибрин-тромбиновой пены Флосил с целью попытки остановки кровотечения из дистальной ветви М4-сегмента СМА, развившегося на заключительном этапе удаления высокозлокачественной глиальной опухоли теменной доли левого полушария, жен., 67л. (К-ко М.Г., и/б № 43297/2021). А, Б – предоперационное МРТ в T1-режиме с контрастированием (аксиальная, коронарная проекции). В, Г – предоперационное МРТ в T1-режиме с контрастированием (сагиттальные проекции). Стрелкой указана основная питающая артерия опухоли – дистальная теменная ветвь М4-сегмента СМА, следующая из задних отделов сильвиевой щели к заднему полюсу опухоли. Д – послеоперационное КТ на 1-е сутки после операции, аксиальный срез. Стрелкой указано место введения фибрин-тромбиновой композиции (задние отделы сильвиевой щели) на фоне продолжающегося умеренного артериального кровотечения и многочисленных безуспешных попыток термического гемостаза. Интраоперационно отмечалось истончение порочно измененных сосудистых стенок, вследствие чего не формировался плотный коагуляционный сгусток и не происходило слипания стенок артерии. Достигнут удовлетворительный локальный гемостаз. Е – послеоперационное КТ на 4-е сутки после операции, аксиальный срез. Введенный топический гемостатик сыграл роль «пробки», блокирующей формирование гематомы в операционном ложе. Однако кровотечение продолжалось кпереди, заполняя и раздвигая полость сильвиевой щели. Несмотря на некритичные объемы гематомы, продукты распада крови привели к формированию распространенного вазоспазма и массивной зоны ишемии левой СМА



На основе анализа интраоперационных действий и особенностей микрохирургической техники использования определенных хирургических коридоров нами выделено 40 потенциальных факторов риска ПГО, объединенных в группу «Особенности микрохирургической техники» (Приложение А, Таблица А.5). К их числу относятся как отдельно взятые микрохирургические манипуляции, которые теоретически могут сопровождаться увеличением риска периоперационных кровотечений, так и стандартные общепринятые комплексы интраоперационных действий, выполняемые хирургом в рамках формирования определенного микрохирургического коридора. Разработка указанной методики позволила сделать первый шаг на пути к объективизации и созданию доказательной базы о роли действий хирурга как возможной причины послеоперационных кровоизлияний.

Для правильной интерпретации результатов следует раскрыть дефиницию ряда ФР. К ФР «транскортикальное микрохирургическое удаление» отнесены случаи оперативных вмешательств, сопровождающиеся энцефалотомией поверхности коры. ФР «трансскулькарное микрохирургическое удаление» отличается от предыдущего ФР тем, что рассечение коры проводилось по глубине борозды. ФР «конвекситальная микрохирургия внемозговых опухолей» объединяет случаи удаления поверхностно расположенных экстрааксиальных ОГМ. ФР «выбор анатомически менее обоснованного доступа» предполагает выбор хирургом микрохирургического доступа, более травматичного с точки зрения прямого или тракционного повреждения мозговой ткани, чем имеющиеся альтернативные по причине его личных предпочтений, технических ограничений.

Все особенности хирургической техники исследованы в зависимости от спектра ОГМ, в хирургии которых они применялись. Таким образом, ряд потенциальных ФР исследованы для всей выборки, а некоторые – селективно, в зависимости от их супра-/субтенториальной, внутри-/внемозговой локализации. К сожалению, при подобном подходе не могли быть получены достоверные данные для редко используемых микрохирургических коридоров. К примеру, инфрацеребеллярный парастволовой микрохирургический коридор был



использован в 0,19% случаев ( $n=2$ ), а трансфораминарный межполушарный микрохирургический коридор – в 1,26% случаев ( $n=13$ ). Но несмотря на указанное ограничение, для распространенных микрохирургических техник получены достоверные результаты.

Так ФР формирования паренхиматозных ВЧК при неселективном анализе всей выборки были: транскортикальное микрохирургическое удаление ( $ОШ=2,009$  [1,467-2,752], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), опорожнение опухолевых и перитуморозных кист ( $ОШ=2,879$  [1,829-4,534], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), выбор анатомически менее обоснованного доступа ( $ОШ=2,808$  [2,052-3,843], ДИ 95%,  $p<0,001$ ) и фактор профилактики ПГО – обнажение поперечного синуса ( $ОШ=2,063$  [1,326-3,209], ДИ 95%,  $p<0,001$ ). Анализируя роль первых трех ФР, мы пришли к выводу, что оперативные вмешательства, сопровождающиеся грубым нарушением естественного направления хода анатомических структур (конфигурации борозд и извилин, хода артериальных стволов и дренажного сброса венозной сети), сопровождались увеличением рисков паренхиматозных ВЧК в 2-2,8 раза. Примечательно, что к этому могли приводить как ятрогенные причины, как в случае с ФР «транскортикальное микрохирургическое удаление» или «выбор анатомически менее обоснованного доступа», так и естественные биологические особенности опухоли со склонностью к кистозной дегенерации. Необычные на первый взгляд результаты по профилактическому влиянию на риски паренхиматозных ВЧК такого, на первый взгляд не связанного с непосредственной работой на мозговой ткани фактора как «обнажение поперечного синуса», нами объясняются с той же позиции, что и предыдущие ФР. Так при правильном выполнении доступов обнажение синусов гарантирует максимально широкое открытие естественных арахноидальных щелей, как следствие, максимально деликатный подход к патологическому процессу с минимальной тракцией.

Селективный анализ ФР «транскортикальное микрохирургическое удаление» проведенный отдельно для внутримозговых ОГМ как супратенториальных ( $ОШ=5,613$  [2,504-12,581], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), так и субтенториальных ( $ОШ=4,500$  [0,831-24,359], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), также

подтверждает вышеуказанную гипотезу. В этом свете несколько противоречащими выглядят полученные данные селективного анализа для супратенториальных ОГМ по ФР «диссекция сосудов сильвиевой щели». Согласно полученным результатам ( $ОШ=1,751 [1,207-2,541]$ , ДИ 95%,  $p=0,003$ ), диссекция сосудов сильвиевой щели увеличивает риски паренхиматозных ВЧК в 1,7 раза. Вероятно, подобные результаты объясняются следующим. Несмотря на то, что фактически диссекция сосудов сильвиевой щели является абсолютно анатомически обоснованным микрохирургическим действием, позволяющим в ряде случаев избегать резекции интактных кортикальных структур, высокая плотность и обилие артериальных и венозных коллекторов требует большого опыта и прецизионной точности выполнения данной манипуляции, а ее проведение при некоторых анатомических вариантах невозможно без коагуляции и пересечения сосудистых структур.

Количество ФР, относящихся к группе «особенности микрохирургической техники» которые могли бы потенциально играть роль в формировании эпидуральных ВЧК, ограничено. Это объясняется стандартными подходами к профилактике геморрагических осложнений на данном этапе оперативных вмешательств, а также «типовыми» изменениями анатомии эпидурального/субгалеального пространства в краниальной хирургии.

Так при неселективном анализе формирования эпидуральных ВЧК был выявлен только один ФР. Установлено, что обширная резекция костных структур основания увеличивала риски гематом более чем в 3 раза ( $ОШ=3,119 [1,455-6,686]$ , ДИ 95%,  $p=0,002$ ). Патофизиологический комплекс в данном случае состоит из следующих ключевых звеньев. Относительно большие мышечные массивы, сепарируемые в ходе доступов в хирургии основания, предполагают диффузную низкоинтенсивную кровоточивость на этапе закрытия раны, трудно поддающуюся полному контролю коагуляционными методиками гемостаза, а также часто игнорируемую вследствие субъективного мнения о «малой значимости» подобных кровотечений на фоне послеоперационного активного дренирования раны. Усугубляется проблема тем, что коагуляция оболочки с последующей ее ретракцией в хирургии основания черепа приводит в силу сложной анатомической

формы операционной раны к формированию сравнительно большего объема свободного пространства под костным лоскутом, которое не ликвидируется подшиванием оболочки как по периферии, так и по центру костного лоскута.

При селективном анализе ФР эпидуральных ВЧК для супратенториальных ОГМ было вскрытие полости бокового желудочка (ОШ=2,862 [1,503-5,449], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), фактором профилактики – обнажение ВСС (ОШ=2,638 [1,024-6,791], ДИ 95%,  $p=0,037$ ). Повышение рисков эпидуральных кровоизлияний на фоне хирургии с вскрытием желудочковой системы и, как следствие, эвакуации больших объемов ликвора – хорошо известный и описанный многими авторами ФР (Yacubian E.M. et al., 1999; Jeon J.S. et al., 2006; Lim J.W. et al., 2010; Huang X. et al., 2017). В его основе лежит резкое снижение ВЧД при одномоментном выведении ликвора и резекции неоплазии, которое ведет к формированию своеобразного «вакуум-эффекта» с провисанием ТМО или ее трансплантатов в резекционную полость и как следствие формированием эпидурального скопления геморрагического содержимого (Рисунок 14). Тот факт, что операции с обнажением верхнего сагиттального синуса реже приводят к формированию эпидуральных ВЧК, выглядит на первый взгляд несколько противоречивым. Полученные результаты могли быть обусловлены как большим вниманием хирургов к гемостазу на этапе ушивания раны в условиях периодически возникающего интенсивного венозного кровотечения из дефектов ТМО в области арахноидальных грануляций, венозных лакун, так и механически поддерживающей каркасной функции синуса/фалькса как структур более ригидных и плотных, чем ситуации, когда под ТМО находится непосредственной мозговая ткань.

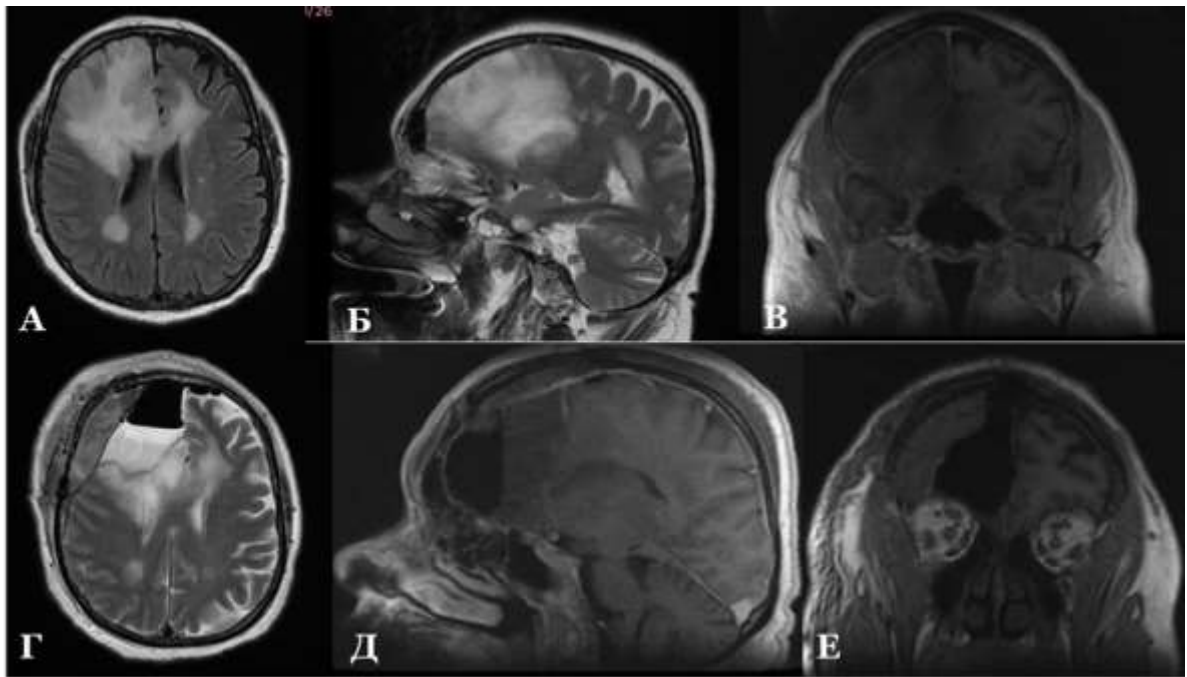


Рисунок 14 – Пример формирования ЭДГ после резекции крупных размеров низкоккачественной глиальной опухоли правой лобной доли, сопровождавшейся вскрытием полости желудочковой системы и выведения больших объемов ликвора, жен., 65л. (Б-до Л.Н., и/б № 8545/2014) А – предоперационное МРТ в T2 FLAIR-режиме (аксиальная проекция). В правой лобной доле с инвазией в клюв и колено мозолистого тела определяется патологически измененная ткань. Б – предоперационное МРТ в T2 FSE-режиме (сагиттальная проекция). В – предоперационное МРТ в T1-режиме (аксиальная проекция). Г – послеоперационное МРТ на 1-е сутки после операции в T2 FSE-режиме (аксиальная проекция). Эпидурально определяется гипо-/изоинтенсивной плотности гематома, в ложе удаленной опухоли содержимое гиперинтенсивной плотности (ликвор с геморрагической примесью). Д, Е – послеоперационное МРТ на 1-е сутки после операции в T1-режиме (сагиттальная и коронарная проекции)

Тот факт, что радикальность резекции является «краеугольным камнем» проблемы геморрагических осложнений в нейроонкологии, признается большинством авторов (Seifman M.A. et al., 2011; Brokinkel B. et al., 2018; Winther RR et al., 2022; Zhang Y. et al., 2022). Фрагменты остаточной ткани опухоли в послеоперационном ложе с диспластически сформированными сосудами, нарушениями сосудодвигательной иннервации и дисрегуляторными взаимоотношениями между прокоагулянтной и фибринолитической звеньями системного гемостаза становятся источниками паренхиматозных кровоизлияний.

Результаты оценки радикальности резекции интракраниальных неоплазий отражены на рисунке 15.

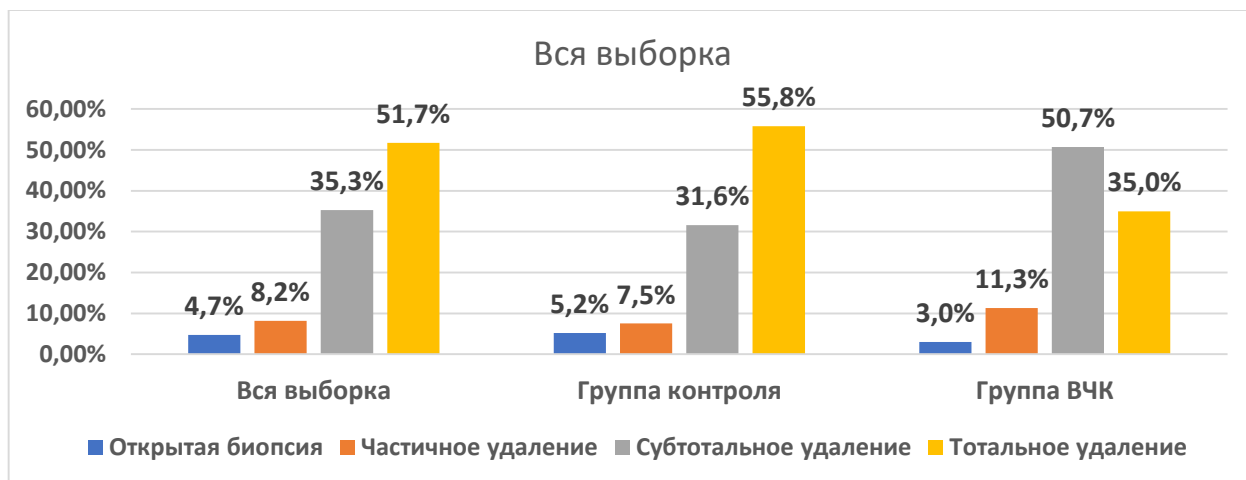


Рисунок 15 – Радикальность удаления опухолей по группам ( $p < 0,001$ )

На рисунке 15 визуально определяются различия по группам: в группе пациентов с осложнениями отмечено на 20,8% меньше пациентов с максимально радикальной резекцией, одновременно пропорциональное увеличение процентного отношения пациентов с субтотальным и частичным удалением опухоли. Выявленные различия являлись статистически достоверными ( $p < 0,001$ ). С целью углубленного анализа влияния радикальности удаления опухоли на риски парехиматозных ВЧК произведено разделение выборки в данном отношении по признаку инвазии опухолью мозговой ткани (Рисунок 16).

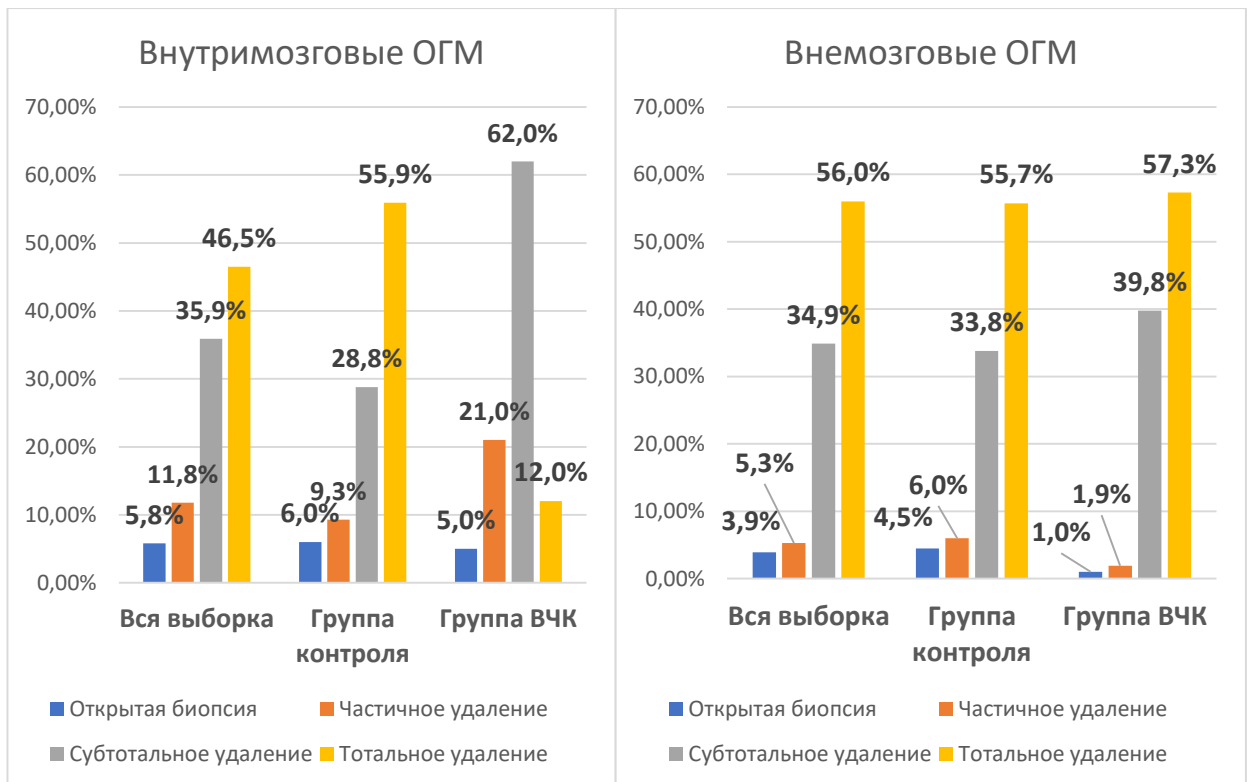


Рисунок 16 – Радикальность удаления внутричерепных и внемозговых опухолей ( $p < 0,05$ )

При визуальном анализе диаграммы радикальности удаления внутричерепных ОГМ обращает внимание еще более выраженная тенденция к уменьшению в группе пациентов с ВЧК числа пациентов с радикально удаленными опухолями, составляющая 43,9%. Одновременно с этим в группе пациентов с кровоизлияниями отмечено увеличение процентного отношения субтотальных и частичных резекций на 33,2% и 11,7% соответственно. Доля пациентов, которым была выполнена открытая биопсия, оставалась неизменной и колебалась в районе 5-6%. В противоположность этому данные диаграммы удаления внемозговых опухолей указанной тенденции не имеют, распределение пациентов не имеет достоверных отклонений и примерно соответствует значениям группы контроля всей выборки.

Вышеуказанное обстоятельство позволило выдвинуть предположение, что фактором риска является факт нерадикального удаления ОГМ, независимо от объема остаточной ткани опухоли. Наибольшее влияние данный ФР имеет в хирургии внутричерепных опухолей. Результаты моновариационного

регрессионного анализа подтвердили указанную гипотезу. Так ФР «нерадикальное удаление опухоли» увеличивал риски паренхиматозных ВЧК во всей выборке в 2,3 раза (ОШ=2,345 [1,704-3,228], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), в группе внутримозговых ОГМ в 9,3 раза (ОШ=9,292 [4,912-17,579], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), а в при селективном анализе группы немозговых ОГМ достоверных различий не выявлено ( $p=0,770$ ).

Методик, которые позволяли бы достоверно увеличивать радикальность резекции в хирургии внутримозговых опухолей ограниченное количество. К таковым относится применение биохимической навигации с 5-АЛК, являющееся высокоэффективным средством интраоперационной демаркации опухоли, не зависящим от изменений внутричерепных объемных взаимоотношений, позволяющим быстро получить представление о метаболическом статусе опухоли (Ковалев Г.И. и соавт., 2016). Поскольку радикальность резекции является «краеугольным камнем» проблемы геморрагических осложнений в нейроонкологии, нами впервые было высказано предположение о положительном влиянии 5-АЛК индуцированной резекции на частоту развития послеоперационных кровоизлияний. Так ФР «резекция без контроля биохимической навигации с 5-АЛК» увеличивал риски паренхиматозных кровоизлияний в хирургии внутримозговых неоплазий более чем в 4 раза (ОШ=4,224 [1,876-9,510], ДИ 95%,  $p<0,001$ ). Влияние данного ФР несколько менее выражено, чем у ФР «нерадикальное удаление опухоли» что может быть обусловлено особенностями применения биохимической навигации в условиях регионального здравоохранения. Нами введены дополнительные показания к преимущественному применению 5-АЛК при глубинно расположенных опухолях, опухолях функционально значимых зон, где заведомо чаще отсутствует возможность достижения тотальной резекции опухоли. Применение иных методик интраоперационной навигации влияния на формирование ПГО не оказывало. Различий для ФР «резекция без контроля ультразвуковой навигации» ( $p=0,118$ ) и ФР «резекция без контроля безрамной нейронавигации» ( $p=0,322$ ) выявлено не было.

Следующий параметр хирургического лечения, потребовавший анализа, продолжительность оперативного вмешательства. Результаты исследования по признаку длительности оперативного вмешательства отражены в таблице 18.

Таблица 18 – Средние значения продолжительности операций и достоверность различий по группам

Продолжительность операции, мин			Mean±SD	Median (IQR)	p value
1	Вся выборка		187±54	180 (150-210)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	185±56	180 (150-210)	p<0,001
		Группа ВЧК	195±48	180 (160-220)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	187±55	180 (150-210)	0,137
		Группа ВЧК	195±53	185 (160-220)	

Несмотря на то, что пациенты как с паренхиматозными, так и эпидуральными ВЧК имели большую продолжительность операции, достоверные различия получены только в группе паренхиматозных кровоизлияний. Однако следует отметить, что даже в этом случае разница в 10 минут не выглядит значительной. С учетом средних величин была принята в качестве потенциального ФР продолжительность операции более 3-х часов. В таком случае у пациентов, у которых оперативное лечение продолжалось свыше указанного срока, риски паренхиматозных кровоизлияний увеличивались в 1,7 раза (ОШ=1,709 [1,239-2,358], ДИ 95%, p=0,001). Полученные данные могут отражать возникновение интраоперационных технических сложностей с хирургическим гемостазом.

Интраоперационная кровопотеря: ряд авторов отмечает уменьшение роли данного фактора на геморрагические осложнения в связи с тем, что медианное значение данного параметра в хирургии ОГМ с развитием техник гемостаза составляет 300-400мл, что не является гемодинамически значимым и не оказывает значимого влияния на состояние системного гемостаза в целом (Куканов К.К. и соавт., 2019). Результаты нашего исследования по параметру объема кровопотери отражены в таблице 19.



Таблица 19 – Средние значения объема кровопотери и достоверность различий по группам

Объем кровопотери, мл			Mean±SD	Median (IQR)	p value
1	Вся выборка		428±333	300 (200-500)	-
	Паренхиматозные ВЧК	Группа контроля	399±271	300 (200-500)	p<0,001
		Группа ВЧК	544±498	400 (300-600)	
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	424±330	300 (200-500)	0,289
		Группа ВЧК	494±379	300 (300-500)	

Нами был принят пороговый объем кровопотери, который являлся бы ФР паренхиматозных кровоизлияний в 500мл. При превышении указанного порога риски паренхиматозных ВЧК по нашим данным увеличивались в 2 раза (ОШ=2,032 [1,485-2,780], ДИ 95%, p=0,001). Теоретическое обоснование схоже с обоснованием влияния ФР «продолжительность операции более 3-х часов» и заключается в том, что увеличение объема кровопотери ассоциировано с возникновением интраоперационных технических сложностей с хирургическим гемостазом, гиперваскулярной природой некоторых ОГМ.

Люмбальное дренирование как одна из методик релаксации мозговой ткани рядом авторов ассоциирована с увеличением рисков геморрагических осложнений (Yuan X. et al., 2014; Sturiale C.L. et al., 2016; Carr M.T. et al., 2022). В данном исследовании дренирование поясничной цистерны периоперационно применялось в 3,09% случаев (n=32). Достоверных различий в частоте формирования паренхиматозных ВЧК на фоне и без люмбального дренирования выявлено не было (p=0,383). Однако как ФР эпидуральных ВЧК люмбальное дренирование ассоциировано почти с 4-х кратным увеличением риском их развития (ОШ=3,878 [1,990-7,558], ДИ 95%, p<0,001). Причем наибольшее влияние данного ФР отмечено в хирургии внемозговых супратенториальных опухолей. По-видимому, патофизиологический механизм в данном случае схож с описанным ранее для ФР «вскрытие полости бокового желудочка».

Следующая группа ФР являлись потенциально селективными для развития эпидуральных ВЧК. Они являются либо особенностями этапа ушивания / пластики ТМО (выполнение сложных многокомпонентных пластик ТМО, отказ от дренирования операционной раны), либо количественными показателями площади

обнажения и фиксации ТМО (площадь трепанационного окна, количество фиксирующих ТМО швов).

Дренирование операционной раны по Редону является одной из стандартных мер профилактики послеоперационных эпидуральных кровоизлияний. Данная методика имеет ряд ограничений, связанных с увеличением рисков раневых инфекционно-воспалительных осложнений, послеоперационной ликвореи при технических сложностях с ушиванием ТМО, а также особенностями иннервации ТМО ЗЧЯ, предрасполагающим к рефлекторным вагусным реакциям вплоть до описанных случаев остановки сердечной деятельности (Van Roost D. et al., 2003; Agrawal A. et al., 2008; Moon H.S. et al., 2016). В нашем исследовании дренирование операционной раны не осуществлялось в 29,7% случаев ( $n=307$ ). Достоверных различий в частоте формирования эпидуральных кровоизлияний по данному признаку выявлено не было ( $p=0,216$ ). Полученные данные не свидетельствуют об отсутствии эффективности активного дренирования послеоперационной раны с точки зрения профилактики эпидуральных ВЧК, а скорее указывают на корректно сформулированные показания и противопоказания к применению данной методики. Так подавляющее большинство недренированных послеоперационных ран при удалении супратенториальных ОГМ имело малые размеры трепанационного окна и линейную форму кожного разреза, характеризующиеся относительно малой травматичностью. Медианная площадь супратенториально расположенного трепанационного окна без дренирования составила  $29,1\text{ см}^2$  против  $39,1\text{ см}^2$  у трепанационных окон с активным дренированием. Также отсутствие послеоперационного дренирования в подавляющем большинстве случаев встречается в хирургии структур ЗЧЯ. В нашем исследовании дренировано только 1,2% ( $n=3$ ) послеоперационных ран субтенториальной локализации. В силу анатомических особенностей к наружной пластинке костного лоскута прилежит преимущественно мышечный массив, а не сухожильный шлем, сосуды которого трудно коагулируются, особенно при его ятрогенном повреждении. В свою очередь кровотечение из мышц легче поддается контролю как методиками электрохирургического гемостаза, так и наложением плотных узловых швов.

Образование обширных дефектов ТМО на этапе доступа в результате ее локального истончения и плотного сращения с внутренней костной пластинкой – не редкость. В случае, если отслаивание ТМО под краями трепанационного окна невозможно, используется методика пластики ТМО по типу «прошивания под кость». Показания к выполнению данной методики возникают при наличии крайне истонченной и спаянной с внутренней костной пластинкой ТМО, когда выполнение краниотомии сопровождается формированием ятрогенного ее дефекта по краю выпиленного костного лоскута. В нашем исследовании данная ситуация зафиксирована в 51 клиническом случае (4,94%). В совокупности с иными случаями сложных многокомпонентных пластик ТМО по результатам моновариационного анализа указанный ФР увеличивает риски развития эпидуральных ВЧК в 2,6 раза (ОШ=2,594 [1,055-6,381], ДИ 95%,  $p=0,031$ ). На первый взгляд полученные данные выглядят противоречивыми, поскольку большее количество периферических фиксирующих швов ТМО должно надежно предотвращать, а не увеличивать риски эпидуральных ВЧК. Нами дано следующее объяснение полученным результатам: при выполнении пластики «под кость» в подавляющем большинстве случаев не накладывались центральные фиксирующие ТМО швы по причине исходных проблем с герметичностью закрытия дефектов ТМО, а также имелись многочисленные повреждения ТМО и ее сосудов, которые могли впоследствии стать предрасполагающим фоном к развитию эпидуральных кровоизлияний.

Площадь трепанационного окна прямо пропорциональна объему свободного эпидурального пространства, возникающего по окончании оперативного вмешательства. Результаты исследования с учетом локализационного признака по данному параметру отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Средние значения площади трепанационного окна и достоверность различий по группам

Площадь трепанационного окна, см <sup>2</sup>			Mean±SD	Median (IQR)	p value
1	Вся выборка		35,8±20,6	32,7 (19,5-42,7)	-
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	35,0±20,0	32,1 (18,9-46,9)	p<0,001
		Группа ВЧК	51,1±23,8	48,9 (36,7-65,8)	
2	Супратенториальные ОГМ		42,1±10,1	38,2 (27,7-53,9)	-
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	41,1±18,7	37,6 (27,1-52,1)	p<0,001
		Группа ВЧК	57,4±20,3	56,8 (39,6-69,0)	
3	Субтенториальные ОГМ		16,1±9,4	14,7 (10,5-18,9)	-
	Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	15,8±8,9	14,5 (10,2-18,5)	0,062
		Группа ВЧК	23,1±17,7	18,2 (15,3-19,8)	

Несмотря на то, что во всех группах с эпидуральными ВЧК площадь трепанационного окна превышала таковую в сравнении с группами контроля, достоверная разница для субтенториальных операций не выявлена ( $p=0,062$ ). На основе анализа средних величин высказано предположение о том, что площадь трепанации более 60см<sup>2</sup> для супратенториальных операций может быть фактором риска эпидуральных ВЧК. По результатам моновариационного анализа указанный ФР увеличивает риски развития эпидуральных ВЧК в 3,6 раза (ОШ=3,634 [1,943-6,797], ДИ 95%,  $p<0,001$ ). Поскольку по субтенториальным операциям получены различия, близкие к статистически значимым, была проведена проверка гипотезы о том, площадь трепанации более 18см<sup>2</sup> для субтенториальных операций может быть фактором риска эпидуральных ВЧК. Однако данный ФР также не оказывал влияния на формирование эпидуральных ВЧК ( $p=0,133$ ).

Количество фиксирующих ТМО швов – еще один объективный показатель комплекса стандартных мер профилактики эпидуральных кровоизлияний. Фиксирующие ТМО швы бывают двух видов: периферические (основные) и центральные (вспомогательные). За редким исключением данная методика не используется в хирургии структур ЗЧЯ. Это обусловлено как высокими рисками послеоперационной ликвореи даже при незначительных лигатурных дефектах ТМО, так и наличием естественного градиента давления супратенториальных структур, препятствующего западению оболочки в зоне трепанации в

послеоперационном периоде и нивелирующем необходимость выполнения данного метода профилактики эпидуральных ВЧК ЗЧЯ.

Строгих рекомендаций по необходимости наложения определенного количества периферических швов в литературе не описано. Вместо этого используется размытая формулировка, согласно которой их число должно быть достаточным для ликвидации свободного эпидурального пространства за краями трепанационного окна. Как следствие, данный показатель может варьироваться не только в зависимости от периметра трепанационного окна, но и по причине наличия субъективных предпочтений оперирующего хирурга. Для объективной оценки нами был рассчитан показатель расстояния между фиксирующими швами, который являлся частным отношения периметра трепанационного окна к количеству фиксирующих швов. Результаты исследования по данному параметру отражены в таблице 21.

Таблица 21 – Средние значения расстояния между фиксирующими швами и достоверность различий по группам

Расстояние между фиксирующими ТМО швами, см		Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	p value
Супратенториальные ОГМ		3,3 $\pm$ 0,9	3,2 (3,0-3,5)	-
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	3,3 $\pm$ 0,9	3,2 (2,9-3,5)	p<0,001
	Группа ВЧК	3,4 $\pm$ 0,7	3,5 (3,2-3,8)	

Согласно полученным данным, отмечалось уменьшение частоты наложения швов в группе пациентов с эпидуральными ВЧК. Однако различие в 3 мм при сравнении медиан контрольной и исследуемой группы не выглядит значимым. Установить пороговое значение данного параметра, которое можно было бы определить как ФР также не удалось. Исходя из проведенного анализа, можно сделать практический вывод о том, что наложение одного фиксирующего шва на каждые 3 см периметра трепанационного окна выглядит достаточным для профилактики эпидуральных послеоперационных кровоизлияний (Рисунок 17).

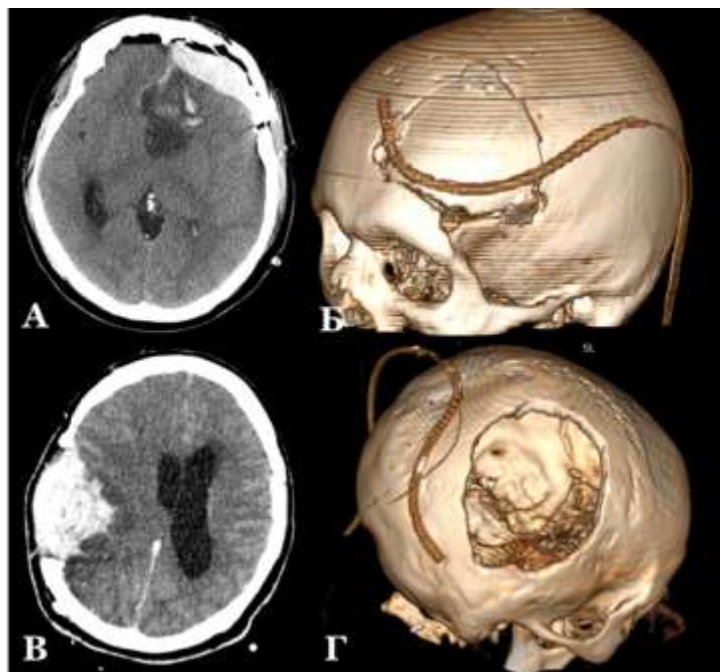


Рисунок 17 – Примеры наложения недостаточного количества фиксирующих ТМО швов, которые стали причиной формирования послеоперационных ЭДГ после резекции низкоккачественной глиомы левой лобной доли (А, Б), муж., 40л.; дермоида с экстра/-интракраниальным ростом правой теменной области (В, Г), жен., 57л. А – послеоперационное КТ (аксиальная проекция).

Гиперинтенсивное содержимое в эпидуральном пространстве под костным лоскутом. Б – 3D-реконструкция отражает малое количество фиксирующих ТМО периферических швов (2), отсутствие центрального фиксирующего ТМО шва. В – послеоперационное КТ (аксиальная проекция). Гиперинтенсивное содержимое в эпидуральном пространстве на фоне выполненной резекционной трепанации. Г – 3D-реконструкция отражает полное отсутствие фиксирующих ТМО швов.

Хирургом в качестве причины отхождения от стандартной методики профилактики послеоперационных ЭДГ указана фиксация оболочки клеевой композицией (А, Б – В-ий А.Н., и/б № 18783/2013; В, Г – Л-ва Е.М., и/б № 85970/2017)

По аналогии с периферическими фиксирующими швами количество наложенных центральных швов также определяется предпочтениями хирурга и площадью трепанационного окна. Для объективной оценки нами был рассчитан показатель величины площади трепанационного окна, приходящейся на один центральный фиксирующий шов. Результаты исследования по данному параметру отражены в таблице 22.

Таблица 22 – Средние значения площади трепанационного окна на один центральный фиксирующий шов и достоверность различий по группам

Площадь трепанационного окна на один центральный фиксирующий шов, см <sup>2</sup>		Mean±SD	Median (IQR)	p value
Супратенториальные ОГМ		27,7±6,1	26,8 (22,8-32,3)	-
Эпидуральные ВЧК	Группа контроля	27,6±6,1	26,7 (22,6-32,1)	p=0,069
	Группа ВЧК	29,3±6,3	28,7 (23,6-34,1)	

Достоверных различий по данному параметру выявлено не было. Площадь трепанационного окна, на которую в среднем рассчитана фиксация одним центральным швом ТМО, равна 30см<sup>2</sup>. Однако использованный нами параметр не удобен в применении в клинической практике ввиду сложностей восприятия хирургом квадратных величин измерения. С учетом выявленного отсутствия влияния данного параметра на формирование эпидуральных ВЧК на основе межквартильных данных сплошной выборки нами разработаны следующие практические рекомендации по наложению оптимального количества центральных швов, фиксирующих ТМО (Таблица 23).

Таблица 23 – Средние значения площади трепанационного окна в зависимости от количества центральных фиксирующих швов и практические рекомендации по их наложению

Количество наложенных центральных фиксирующих швов	Mean±SD (площадь трепанации, см <sup>2</sup> )	Median (IQR) (площадь трепанации, см <sup>2</sup> )	Оптимальный размер трепанационного окна	Практическая рекомендация (размеры трепанационного окна овальной и круглой формы)
0 швов	13,9±3,6	13,8 (11,9-14,8)	до 15см <sup>2</sup>	<5х4см при овальной форме окна <4,5см в диаметре при круглой форме окна
1 шов	29,9±6,8	30,6 (24,5-35,4)	от 15 до 40см <sup>2</sup>	от 5х4см до 8,5х6см при овальной форме окна от 4,5см до 7см в диаметре при круглой форме окна
2 шва	50,9±7,8	49,4 (44,6-56,2)	от 40 до 60см <sup>2</sup>	от 8,5х6см до 9,5х8см при овальной форме окна от 7см до 9см в диаметре при круглой форме окна
3 шва и более	74,9±12,9	71,4 (65,0-80,7)	более 60 см <sup>2</sup>	>9,5х8см при овальной форме окна >9см в диаметре при круглой форме окна

Следует отметить наличие определенных условий, объективно ограничивающих применение механических способов фиксации ТМО. В данной серии пациентов отмечены единичные случаи ликвореи вследствие формирования лигатурных свищей оболочки на фоне ее резкого истончения.

### 3.1.7 Лабораторные факторы риска

С целью поиска лабораторных факторов риска проанализированы базовые лабораторные параметры, прямо или косвенно отражающие функционирование системного гемостаза. Учитывались лабораторные данные, полученные предоперационно, интраоперационно и послеоперационно (Приложение А, Таблица А.6).

При анализе средних показателей базовых лабораторных параметров общего анализа крови грубых отклонений выявлено не было. Большинство средних величин, стандартное отклонение и межквартильный размах находились в пределах референсных значений.

Достоверных различий по уровню эритроцитов в пред-/интра-/послеоперационном периоде по группам выявлено не было. Выдвинутая гипотеза о том, что исходная эритропения может быть ФР послеоперационных ВЧК, не подтвердилась ( $p=0,292$  для паренхиматозных ВЧК,  $p=0,225$  для эпидуральных ВЧК). По всем группам отмечено снижение уровня эритроцитов в послеоперационном периоде на  $0,7-0,8 \cdot 10^{12}/л$ , что соответствует полученным значениям кровопотери.

Уровень лейкоцитов не отражает напрямую работу системы гемостаза, но является важным ориентировочным показателем работы стресс-реализующих систем. Следует отметить, что базовые уровни данного показателя по нашим данным находятся на верхней границе нормы у нейроонкологических пациентов, что в условиях отсутствия у пациентов инфекционно-воспалительных реакций в предоперационном периоде как причин лейкоцитоза может свидетельствовать о склонности данного контингента пациентов к формированию лейкомоидных



реакций. Достоверные различия по данному параметру обнаружены для групп с эпидуральными ВЧК в пред-/послеоперационном периоде с уровнем лейкоцитоза на  $1,3-1,7 \cdot 10^9/\text{л}$  превышающем медианные значения у пациентов контрольной группы. Проверка гипотез, что уровни лейкоцитоза более  $9 \cdot 10^9/\text{л}$  в предоперационном периоде и  $14,5 \cdot 10^9/\text{л}$  и более в раннем послеоперационном периоде могут быть предикторами формирования эпидуральных ВЧК, дала положительный результат (ОШ=2,154 [1,237-3,750], ДИ 95%,  $p=0,006$  для  $\text{WBC}_{\text{предоперационно}} > 9 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ОШ=1,766 [1,019-3,058], ДИ 95%,  $p=0,040$  для  $\text{WBC}_{\text{послеоперационно}} > 14,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Результаты изменения уровня лейкоцитов в послеоперационном периоде были без достоверных различий по группам, отмечено нарастание лейкоцитоза в среднем на  $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Следует отметить, что выявленные пороговые значения лейкоцитоза для эпидуральных ВЧК являются не факторами риска, а маркерами предрасполагающего фона или формирования гематом.

По уровню гемоглобина выявлено одно достоверное различие – уровень гемоглобина в группе паренхиматозных ВЧК был исходно выше по медианному значению на 3 г/л. Однако данное различие слишком мало, чтобы иметь клиническое значение и вероятно обусловлено ограничениями исследования. Проверка гипотезы о том, что исходная анемия может быть ФР послеоперационных ВЧК дала отрицательный результат ( $p=0,299$  для паренхиматозных ВЧК,  $p=0,567$  для эпидуральных ВЧК). При анализе изменений уровня гемоглобина в динамике выдвинуто предположение, что ФР может быть снижение HGB пред-/послеоперационно на 23 г/л и более. Проверка данной гипотезы оказалась положительной для паренхиматозных ВЧК (ОШ=1,530 [1,124-2,083], ДИ 95%,  $p=0,007$  для паренхиматозных ВЧК,  $p=0,906$  для эпидуральных ВЧК). Данный результат согласуется с данными о пороговом значении кровопотери в 500 мл и более, выявленным в нашем исследовании как ФР паренхиматозных ВЧК.

Достоверных различий по уровню гематокрита выявлено не было ни в одной из групп. Являясь косвенным показателем гемодилюции, медианная величина

снижения показателя в 7-8% соответствует медианным значениям периоперационной инфузии в 2000мл и кровопотери в 300мл.

Уровень тромбоцитов был достоверно ниже на всех этапах периоперационного лечения у пациентов с паренхиматозными ВЧК. При этом значения ни в одной из групп не выходили за рамки референсных интервалов. Проверка потенциального ФР – исходная тромбоцитопения дала негативный результат ( $p=0,247$  для паренхиматозных ВЧК,  $p=0,120$  для эпидуральных ВЧК). Однако предложенная гипотеза о том, что при формировании паренхиматозных кровоизлияний у нейроонкологических пациентов даже значения, близкие к нижней границе нормы, могут быть маркером их повышенного расходования в кровяном сгустке, нашла подтверждение. ФР – послеоперационный уровень тромбоцитов 180 и менее увеличивал риски паренхиматозных ВЧК в 1,5 раза (ОШ=1,439 [1,040-1,990], ДИ 95%,  $p=0,027$ ). Величина снижения уровня тромбоцитов при этом отличалась незначительно, составляя для групп кровоизлияний около  $38 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $43 \cdot 10^9/\text{л}$  для групп контроля.

Следующая группа лабораторных показателей, отражающих преимущественно работу плазменного звена системы гемостаза, это данные стандартного коагулологического исследования крови (Приложение А, Таблица А.7).

При анализе средних показателей параметров коагулограммы также грубых отклонений выявлено не было. Несмотря на то, что по большинству показателей выявлены достоверные различия в группах с эпидуральными кровоизлияниями в сравнении с группой контроля они настолько минимальны и находятся в пределах референсных значений, что не могут быть интерпретированы как патологические.

АЧТВ использовался для количественной оценки внутреннего пути каскада коагуляции, а внешний путь оценивался по МНО. Значение периоперационного МНО  $<1,5$  по данным литературы является безопасной верхней границей нормы (Burbury K.L. et al., 2011; Douketis J.D. et al., 2012). В нашем исследовании данный показатель находился ниже указанной величины в 95,4-100% случаев пациентов из группы с ПГО и в 95,1-98,6% случаев у пациентов группы контроля.

Следовательно, МНО по нашим данным не являлся независимым фактором риска развития ПГО. Аналогично по нашим данным, ни ПТВ, ни АЧТВ и концентрация фибриногена не оказывали значимого влияния на частоту послеоперационных внутримозговых кровоизлияний.

Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между периоперационным свертыванием крови и ПГО после удаления внутримозговых опухолей и потенциальных лекарств для предотвращения внутримозгового ПГО путем регуляции свертывания крови.

Из дополнительных лабораторных данных проанализированы интраоперационные показатели ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$ , по индивидуальным показаниям пациентам производился предоперационный анализ тромбоцитарной агрегации.

Учитывая, что ионы  $\text{Ca}^{2+}$  непосредственно вовлечены в тромбоцитарную агрегацию, ряд ступеней коагуляционного каскада и снижение АД посредством активации периваскулярных рецепторов, гипокальциемия выглядит потенциальным ФР формирования ПГО и экспансии гематом.

Однако в нашем исследовании по всем группам отмечалось равномерное снижение содержания ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  относительно установленных референсных значений. Объяснение выявленной тенденции к гипокальциемии у нейроонкологических пациентов, не являющейся при этом ФР ПГО, по нашему мнению, следующее. Во-первых, в большинстве исследований, в которых сообщалось о влиянии низкого уровня  $\text{Ca}^{2+}$  на формирование и экспансию церебральных гематом, учитывался общий уровень  $\text{Ca}^{2+}$  крови, а не селективно его ионизированная фракция (Zhang Y.B. et al., 2018; Jafari M. et al., 2019). Во-вторых, в нашем исследовании производился интраоперационный забор крови в условиях расхода ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в процессе продолжающегося коагуляционного каскада не компенсированный осью паратгормон-витамин Д. В то же самое время дизайн ряда работ основан на анализе уровня  $\text{Ca}^{2+}$  при поступлении пациентов в стационар (Liu J. et al., 2016). И, наконец, низкий уровень  $\text{Ca}^{2+}$  может быть биомаркером адаптивного ответа и хронического онкологического процесса.

Агрегация тромбоцитов использовалась в данной клинической серии для контроля восстановления тромбоцитарной функции после отмены антитромбоцитарных препаратов (аспирин, тиенопиридины, ряд НПВС) перед оперативным вмешательством. Достоверных различий по группам также выявлено не было. Это несколько противоречит полученным нами данным по увеличению рисков формирования паренхиматозных ВЧК в 1,7 раза при приеме антиагрегантов. Данный результат может быть обусловлен разной чувствительностью тромбоцитарной агрегации в зависимости от веществ, используемых в качестве активаторов тромбоцитов (АДФ-5, ристоцетин, коллаген, адреналин). Также выявлены механизмы длительной задержки в нормализации, связанные с тем, что свежепродуцированные восстановленные тромбоциты были созданы из мегакариоцитов с нарушенной активностью циклооксигеназы-1 от предшествующего воздействия аспирина (Feldman M. et al., 2000).

### 3.2 Мультивариационный регрессионный анализ факторов риска

Факторы риска, 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 факторов риска. Отбор факторов для модели выполнялся способом исключения по методу Вальда. Произведена проверка на мультиколлинеарность ФР.

#### 3.2.1 Прогностическая модель паренхиматозных кровоизлияний

Полученная регрессионная функция представлена ниже (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

$$z = -1,12 + 0,45 * X_{KPS \leq 60} + 1,21 * X_{\text{ОПОРОЖНЕНИЕ КИСТ}} + 0,61 * X_{\text{ВОЗРАСТ} \geq 60} + 1,33 * X_{\text{СД}} + 1,51 * X_{\text{АДПОСТОП.} \geq 160} + 0,64 * X_{\text{ICD-O code .../3}} + 4,89 * X_{\text{НЕРАДИКАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ}} + 0,63 * X_{\text{КРОВОПОТЕРЯ} \geq 500 \text{мл}}$$

где

P – вероятность возникновения;

$X_{KPS \leq 60}$  – индекс Карновского 60% и менее;

$X_{\text{ОПОРОЖНЕНИЕ КИСТ}}$  – опорожнение опухолевых и перитуморозных кист;

$X_{\text{ВОЗРАСТ} \geq 60}$  – возраст 60 лет и более;

$X_{\text{СД}}$  – сахарный диабет;

$X_{\text{АДПОСТОП.} \geq 160}$  – максимальное систолическое АД постоперационно 160 мм.рт.ст и выше;

$X_{\text{ICD-O code .../3}}$  – злокачественное биологическое поведение опухоли (ICD-O code .../3);

$X_{\text{НЕРАДИКАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ}}$  – нерадикальное удаление опухоли;

$X_{\text{КРОВОПОТЕРЯ} \geq 500 \text{мл}}$  – кровопотеря 500мл и более.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, наличие описанных выше факторов увеличивало вероятность развития паренхиматозных ВЧК.

Характеристики отдельных факторов, вошедших в модель, представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Характеристики взаимосвязи факторов, вошедших в модель, с вероятностью возникновения паренхиматозных ВЧК (связь предиктора с вероятностью развития кровоизлияния статистически значима при  $p < 0,05$ )

Фактор риска	AOR; 95% CI	p
индекс Карновского 60% и менее	1,57; 1,14-2,15	0,006*
опорожнение опухолевых и перитуморозных кист	3,36; 1,58-7,15	0,002*
возраст 60 лет и более	1,85; 1,16-2,95	0,010*
сахарный диабет	3,78; 2,10-6,79	0,001*
максимальное систолическое АД постоперационно 160 мм.рт.ст и выше	4,53; 2,31-8,88	0,001*
злокачественное биологическое поведение опухоли (ICD-O code .../3)	1,89; 1,00-3,62	0,054*
нерадикальное удаление опухоли	133,51; 31,21-571,21	0,001*
кровопотеря 500мл и более	1,89; 1,40-2,55	0,001*

Прогностическая модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и характеризовалась коэффициентом детерминации  $R^2$ -Найджелкерка, равным 0,43, что свидетельствовало об учете в модели 43,0% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития паренхиматозных ВЧК.

Пороговое значение логистической функции  $P$  было определено с помощью ROC-анализа (Рисунок 17).

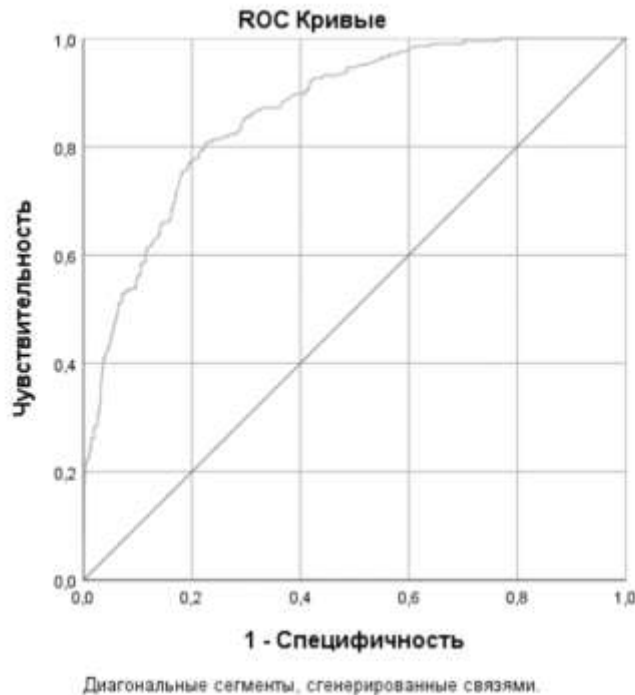


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития паренхиматозного кровоизлияния от значений логистической функции  $P$

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC = 0,86 \pm 0,01$  (95% ДИ: 0,84-0,89). Значение прогностической функции  $P$  в точке cut-off было определено на уровне 0,147. При значениях функции 0,147 и выше прогнозировался высокий риск возникновения паренхиматозных кровоизлияний. При значениях ниже 0,147 – низкий риск.

Чувствительность модели при заданном пороговом значении функции  $P$  составила 85,2%, а специфичность – 70,5%.

### 3.2.2 Прогностическая модель эпидуральных кровоизлияний

Полученная регрессионная функция представлена ниже (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (2)$$

$$z = -2,88 + 1,44 * X_{\text{ВОЗРАСТ} \geq 65} + 2,80 * X_{\text{МУЛЬТИФОКАЛ. РОСТ}} + 3,26 * X_{\text{РЕЗЕКЦИЯ ОСНОВАНИЯ}} + 0,96 * X_{\text{НРС}} + 3,16 * X_{\text{ЛЮМБ.ДРЕНИРОВАНИЕ}} - 4,52 * X_{\text{ФИБР.КЛЕИ}} + 2,30 * X_{\text{ВАРФАРИН}} + 1,46 * X_{\text{WBC} > 14,5} + 3,53 * X_{\text{СЛОЖ.ПЛАСТИКА ТМО}}$$

где

P – вероятность возникновения;

X<sub>ВОЗРАСТ<sub>≥65</sub></sub> – возраст 65 лет и более;

X<sub>МНОЖЕСТВ. РОСТ</sub> – множественный характер роста опухоли;

X<sub>РЕЗЕКЦИЯ ОСНОВАНИЯ</sub> – обширная резекция костных структур основания;

X<sub>НРС</sub> – нарушения ритма сердца;

X<sub>ЛЮМБ.ДРЕНИРОВАНИЕ</sub> – люмбальное дренирование;

X<sub>ФИБРИНОВЫЕ КЛЕИ С РАСПЫЛЕНИЕМ</sub> – применение клеевых композиций (фибриновые клеи с функцией распыления);

X<sub>ВАРФАРИН</sub> – прием на постоянной основе не прямых антикоагулянтов (варфарин);

X<sub>WBC>14,5</sub> – уровень WBC послеоперационно > 14,5\*10<sup>9</sup>/л;

X<sub>СЛОЖ.ПЛАСТИКА ТМО</sub> – сложная многокомпонентная пластика ТМО.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, наличие описанных выше факторов увеличивало вероятность развития эпидуральных ВЧК.

Характеристики отдельных факторов, вошедших в модель, представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Характеристики взаимосвязи факторов, вошедших в модель, с вероятностью возникновения эпидуральных ВЧК (связь предиктора с вероятностью развития кровоизлияния статистически значима при p<0,05)

Фактор	AOR; 95% CI	p
1	2	3
возраст 65 лет и более	4,23; 1,3-13,74	0,017*
множественный характер роста	16,42; 1,16-231,61	0,038*
обширная резекция костных структур основания	26,07; 1,69-402,37	0,020*

Продолжение таблицы 25

1	2	3
нарушения ритма сердца	2,60; 1,19-5,66	0,016*
люмбальное дренирование	23,47; 2,16-254,63	0,009*
применение клеевых композиций (фибриновые клеи с функцией распыления – Vivostat, Evicel) *обр.связь	19,7; 7,37-50,53	0,001*
прием на постоянной основе не прямых антикоагулянтов (варфарин)	9,95; 1,93-51,27	0,006*
WBCпослеоперационно $>14,5 \cdot 10^9/\text{л}$	4,29; 1,12-16,40	0,033*
сложная многокомпонентная пластика ТМО	34,06; 10,51-110,34	0,001*

Прогностическая модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и характеризовалась коэффициентом детерминации  $R^2$ -Найджелкерка, равным 0,48, что свидетельствовало об учете в модели 48,0% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития эпидуральных ВЧК.

Пороговое значение логистической функции  $P$  было определено с помощью ROC-анализа (Рисунок 18).

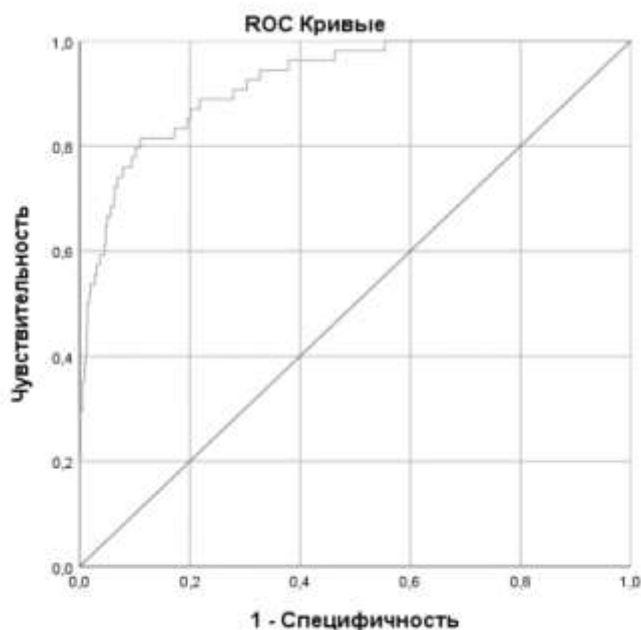


Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития эпидурального кровоизлияния от значений логистической функции  $P$

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC = 0,92 \pm 0,02$  (95% ДИ: 0,89-0,96). Значение прогностической функции  $P$  в точке cut-off было определено на уровне 0,021. При значениях функции 0,021 и выше



прогнозировался высокий риск возникновения эпидурального кровоизлияния. При значениях ниже 0,021 – низкий риск.

Чувствительность модели при заданном пороговом значении функции Р составила 90,7%, а специфичность – 72,1%.

### 3.3 Таблицы расчета рисков послеоперационных геморрагических осложнений

В силу ограничений дизайна исследования в построенные прогностические модели не могли быть включены многочисленные ФР, селективные для определенных групп пациентов с ОГМ. Так в ходе исследования были выявлены предикторы кровоизлияний, характерные для ОГМ только супра- или субтенториальной локализации, сугубо внутримозговых или вне мозговых неоплазий. По той же причине в построенных моделях охват составляет не более половины от всех ФР (43% для паренхиматозных ВЧК и 48% для эпидуральных ВЧК). И наконец, применение в реальной клинической практике подобных регрессионных функций затруднительно по причине необходимости выполнения длительных математических расчетов. С учетом вышеуказанных проблем и основываясь на полученных данных как моно- так и мультивариационного анализа, нами предложены следующие таблицы расчетов рисков паренхиматозных (Таблица 26) и эпидуральных (Таблица 27) послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологической практике.

Таблица 26 – Расчет рисков паренхиматозных кровоизлияний

Основные факторы риска		Баллы
Возраст	≤35 лет	0
	>35 лет, ≤58 лет	1,5
	>58 лет	2,5
индекс Карновского ≤60%		2
сахарный диабет		5
нерадикальное удаление опухоли	для вне мозговых ОГМ	3
	для внутримозговых ОГМ	18
кровопотеря 500мл и более		2,5
максимальное систолическое АД постоперационно ≥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		
Селективные факторы риска		
наличие опухоли-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 ≥40мл	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 27 – Расчет рисков эпидуральных кровоизлияний

Основные факторы риска		Баллы
возраст $\geq 65$ лет		2
нарушения ритма сердца		1,5
обширная резекция костных структур основания		5
множественный характер роста опухоли		4
периоперационное люмбальное 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
WBCпослеоперационно $> 14,5 \cdot 10^9/\text{л}$		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		
Низкий риск (частота формирования ВЧК: суммарная до 0,8%) Субтенториальные ОГМ: от 0 до 10 баллов Супратенториальные ОГМ: от 0 до 12 баллов	Умеренный риск (частота формирования ВЧК: суммарная 0,8-2%) Субтенториальные ОГМ: от 11 до 18 баллов Супратенториальные ОГМ: от 13 до 20 баллов	Высокий риск (частота формирования ВЧК: суммарная более 2%) Субтенториальные ОГМ: от 19 до 27 баллов Супратенториальные ОГМ: от 21 до 36 баллов

### 3.4 Резюме

Разработанная балльная оценка степени риска послеоперационных кровоизлияний в хирургии интракраниальных неоплазий позволяет корректировать периоперационные профилактические меры по предотвращению развития геморрагических осложнений. Выделенные в ходе исследования статистически доказанные модифицируемые факторы риска, вошедшие в модели по расчету рисков кровоизлияний, составляют 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 и с максимальным использованием естественных анатомических микрохирургических коридоров;
- применение комплекса мер по выполнению максимально допустимой радикальности резекции, включая использование биохимической 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 люмбального дренирования;
- строгое соблюдение правил механической фиксации ТМО.

Несмотря на то, что остальные группы факторов риска являются немодифицируемыми, оценка степени их влияния позволит подбирать индивидуальную стратегию лечения: обоснованно регулировать сроки нахождения в палатах АРО; корректировать при необходимости сроки послеоперационной компьютерно-томографической диагностики, сдвигать сроки старта профилактики ВТЭО.

## ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

### 4.1 Механизмы возникновения послеоперационных кровоизлияний

#### 4.1.1 Топографо-анатомическая классификация послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии

Тщательный анализ интраоперационной картины ревизионных операций, данных нейровизуализации и протоколов оперативных вмешательств позволил установить, что, несмотря на единые конечные звенья патогенетических цепей, этиопатогенез геморрагических осложнений разнообразен и имеет ряд уникальных особенностей. На основе материалов исследования и данных мировой литературы нами предложена классификация послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии, учитывающая локализацию и хирургические аспекты механизмов их формирования (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Типы послеоперационных геморрагических осложнений в нейроонкологии по локализационному признаку

#### 4.1.2 Хирургические аспекты патогенеза паренхиматозных кровоизлияний

В процессе оперативных вмешательств резекции любых интракраниальных неоплазий происходит ряд изменений анатомо-топографических взаимоотношений интрадурального содержимого. К ним относятся: ликвидация естественных границ интракраниальных пространств (диссекция арахноидальных щелей приводит к исчезновению строго отграниченного субдурального и субарахноидального пространства), возникновение временных послеоперационных анатомо-хирургических терминов (разрезы мягкой мозговой оболочки и энцефалотомия, резекция ткани опухоли приводят к формированию понятия «операционное ложе» и зоны «перифокальных изменений»). Вышеописанные изменения обуславливают некорректность использования классической анатомической классификации кровоизлияний. С учетом вышесказанного, клинические случаи внутримозговых, субдуральных и субарахноидальных геморрагических осложнений объединяются в группу паренхиматозных послеоперационных кровоизлияний. Паренхиматозные ВЧК, исходя из этиологического фактора, подразделяются на первично-геморрагические, вторично-геморрагические и первичные субдурально-субарахноидальные.

Первично-геморрагические паренхиматозные ВЧК (в большинстве исследований обозначены как истинные ВМГ). Наиболее часто встречающийся тип кровоизлияний в хирургии внутримозговых злокачественных ОГМ. Ключевое звено патогенеза – остаточная ткань опухоли, особенно в зоне активного ее роста и пролиферации сосудов с аррозированными стенками, которая являлась причиной низкоинтенсивного диапедезного кровотечения в ложе удаленной опухоли (Рисунок 20). Этот факт подтверждается полученными нами данными по ФР, где только тотальное удаление статистически значимо снижает риски кровоизлияний, а существенной разницы между иными уровнями радикальности резекции и частотой развития ПГО получено не было. Однако следует отметить, что достижение успешного хирургического гемостаза возможно и при нерадикальном удалении даже высоkozлокачественных глиом. Нами отмечено, что отсутствие

послеоперационного ВЧК при диагностируемом по данным нейровизуализации остаточном фрагменте опухоли в ряде случаев было обусловлено окончанием оперативного вмешательства в зоне некротического распада опухоли.

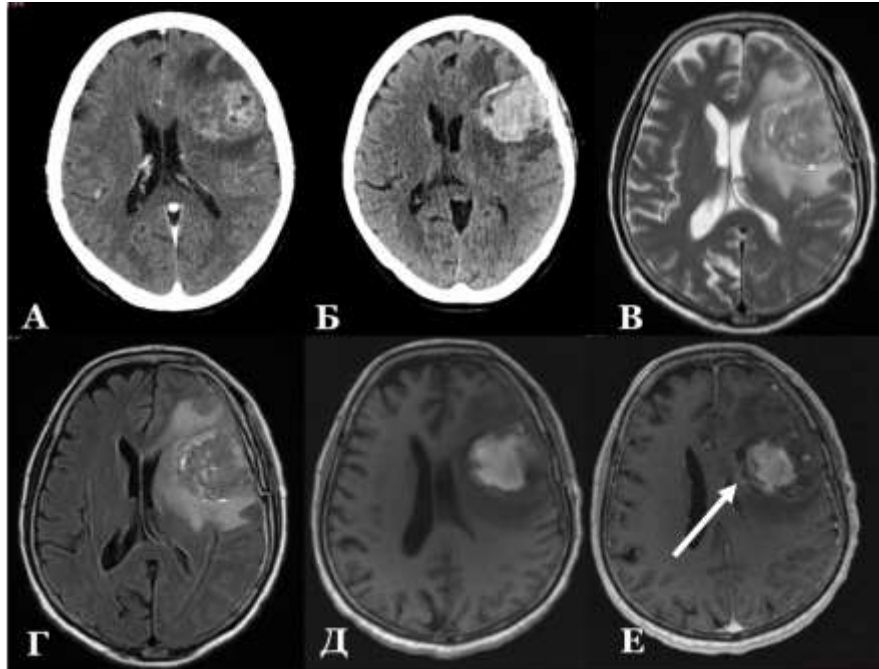


Рисунок 20 – Типичный клинический пример первично-геморрагического паренхиматозного ВЧК после субтотальной резекции глиобластомы, жен., 73г. (К-ва В.П., и/б № 55401/2021) А – предоперационное КТ головного мозга с контрастированием, аксиальный срез. Контраст-накапливающая опухоль левой лобной доли. Б – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез.

Ложе удаленной опухоли заполнено высокоплотным содержимым – паренхиматозной гематомой. В, Г – МРТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез, режимы T2 FSE и T2 FLAIR соответственно.

Плотностные характеристики содержимого ложа удаленной опухоли соответствуют острой ВМГ. Д, Е – МРТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез, режим T1 без контрастного усиления и с контрастированием соответственно. Стрелкой по медиальному краю ложа отмечен фрагмент не удаленной опухолевой ткани, который активно накапливает контраст

К иному, менее распространенному механизму возникновения первично-геморрагических паренхиматозных ВЧК, характерному для хирургии оболочечно-сосудистых опухолей, отнесены случаи недостаточно тщательного гемостаза зоны матрикса опухоли. Формирование кровоизлияний в таких случаях, в частности,

после удаления менингиом основания черепа, происходило из питающих оболочечных артерий, зачастую проникавших в полость черепа трансоссально.

Непосредственное прямое повреждение крупных магистральных артериальных стволов, которое впоследствии стало причиной постоперационного паренхиматозного кровоизлияния, по нашим данным, является нераспространенным событием. Причиной этого является то, что данные ситуации возникают практически исключительно интраоперационно, сопровождаются высокой интенсивностью кровотечения, которая не позволяет хирургу окончить оперативное вмешательство, не достигнув надежного гемостаза. Подобный механизм отмечался в нашей серии один раз при интенсивном артериальном кровотечении из питающей сети МЗ-сегментов СМА злокачественной глиомы. Попытки коагуляции и наложения клипс были безуспешны ввиду истончения и аррозии сосудистой стенки. Использованная гемостатическая фибрин-тромбиновая пена, введенная в порядке исключения локально в область кровотечения дистальных отделов сильвиевой щели, привела к формированию надежной гемостатической пробки. Одновременно с этим вне зоны визуального контроля внепроекционно по ходу сильвиевой щели сформировалась гематома (Рисунок 13).

Ранее не описанный механизм возникновения первично-геморрагической паренхиматозной ВЧК наблюдался в единичном случае удаления холестеатомы межполушарной щели. Интраоперационная диссекция ПМА и ее ветвей от капсулы опухоли не сопровождалась визуальными макроскопическими изменениями стенок сосудов. Однако впоследствии у пациента сформировалась псевдоаневризма ПМА (правая поясная артерия в месте отхождения переднемедиальной лобной ветви) с разрывом на 10-е сутки послеоперационного периода и формированием массивной внутримозговой гематомы медиальных отделов лобной доли (Рисунок 21).



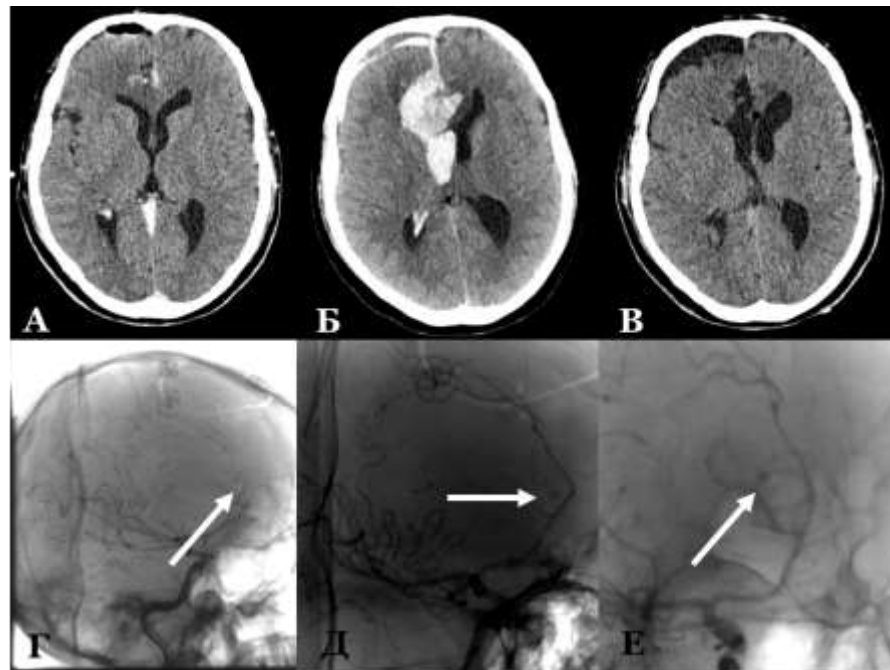


Рисунок 21 – Клинический пример первично-геморрагического паренхиматозного ВЧК на фоне разрыва псевдоаневризмы правой ПМА, сформировавшейся после радикального удаления холестеатомы межполушарной щели, муж., 24г. (С-нц Э.В., и/б № 79904/2016). А – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции с контрастированием, аксиальный срез. В ложе удаленной опухоли минимальный геморрагический компонент (гемостатический материал). Б – КТ головного мозга, 10-е сутки после операции, аксиальный срез. Ложе удаленной опухоли заполнено высокоплотным содержимым – паренхиматозной гематомой с прорывом в желудочковую систему. В – КТ головного мозга, 1-е сутки после ревизионной операции, аксиальный срез. Радикальное выключение (треппинг) псевдоаневризмы, полость желудочковой системы санирована. Г, Д, Е – Церебральные ангиограммы, 10-е сутки после операции, задне-боковая, боковая и передне-боковая проекции соответственно. Стрелкой указана псевдоаневризма правой поясной артерии в месте отхождения переднемедиальной лобной ветви

Повреждение венозного русла также может приводить к формированию первично-геморрагических паренхиматозных ВЧК. Подобный механизм превалировал при формировании ПГО в хирургии опухолей ММУ и возникал при отрыве мостковых вен от боковой поверхности варолиева моста (Рисунок 22). Предполагаемыми исходными патогенетическими звеньями являлись: несоблюдение плоскости арахноидальной диссекции капсулы опухоли, избыточная ретракция мозжечка, высокая скорость декомпрессии при высвобождении ликвора из цистерн. Более редким вариантом данного механизма стало интраоперационное

«спадение» поврежденных переходных вен верхней поверхности мозжечка в положении «сидя». При непроведении на этапе гемостаза пробы Квеккенштедта формирование кровоизлияния происходило в раннем послеоперационном периоде как результат повышения венозного давления при изменении положения тела пациента. В одном клиническом случае ПГО в хирургии ММУ явного источника кровотечения интраоперационно установлено не было. Нами было сделано заключение о возможной травме яремной луковичи на этапе дреллинга задней стенки внутреннего слухового прохода, что косвенно подтверждалось высоким вариантом ее расположения.

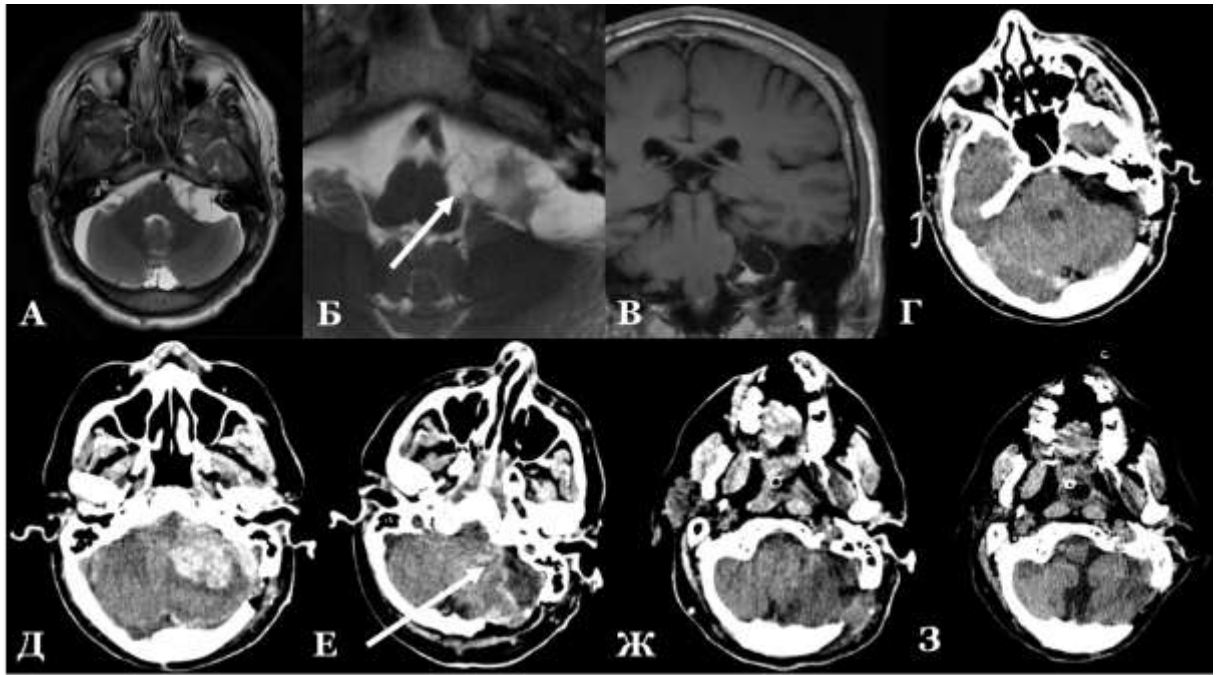


Рисунок 22 – Клинический пример первично-геморрагического паренхиматозного ВЧК, возникшего на фоне отрыва мостковых вен от боковой поверхности варолиева моста после радикального удаления кистозной вестибулярной шванномы (III ст. по Коос, Т3а по М. Samii, IV тип по М.М. Тастанбекову), муж., 41г. (З-ин Н.А., и/б № 109734/2018). А – предоперационное МРТ головного мозга, режим T2-Propeller, аксиальный срез. Кистозная вестибулярная шваннома левого мосто-мозжечкового угла. Б – увеличенный фрагмент предоперационного МРТ головного мозга, режим T2-Propeller, аксиальный срез. Стрелкой указано место адгезии опухоли к боковой поверхности моста. В – предоперационное МРТ головного мозга, режим T1-Flair, коронарный срез. Г – послеоперационное раннее КТ головного мозга, 6 часов после операции, аксиальный срез. Область мосто-мозжечкового угла и операционное ложе заполнены жидкостным содержимым ликворной плотности. Д – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез. В ложе удаленной опухоли определяется массивное паренхиматозное ВЧК, располагающееся как в субарахноидально-субдуральном пространстве, так и в ткани паренхимы полушария и ножки мозжечка, боковой поверхности ствола. Е – КТ головного мозга, 1-е сутки после ревизионной операции, аксиальный срез. Стрелкой указано предполагаемое место формирования кровоизлияния, геморрагический компонент хирургом не удалялся в данной зоне ввиду ее исключительной функциональной значимости. Ж, З – КТ головного мозга, 9-е и 40-е сутки после ревизионной операции, аксиальные срезы. Резорбция гематомы с формированием атрофических изменений структур ЗЧЯ

Вторично-геморрагические паренхиматозные ВЧК (артериальные и венозные инфаркты с геморрагической трансформацией). Превалирующий тип геморрагических осложнений в хирургии оболочечно-сосудистых опухолей.

Ключевое звено патогенеза – коагуляция или тромбоз магистральных артерий и/или крупных венозных коллекторов с формированием обширных зон ишемии, внутри которых в результате патофизиологического каскада формируются как небольшие петехиальные, так и обширные кровоизлияния. Коагуляция крупных венозных коллекторов отмечена во всех случаях формирования вторично-геморрагических паренхиматозных ВЧК в хирургии менингиом. На данный факт косвенно указывает преимущественно парасагиттальная и сфеноидальная локализация опухолей вблизи переходных вен и вен сильвиевой щели (Рисунок 23). Роль остаточной ткани опухоли в формировании геморрагических осложнений в хирургии оболочечных опухолей, по нашим данным, минимальна.

Течение первично-/вторично-геморрагических паренхиматозных ВЧК может осложняться интравентрикулярным распространением гематомы, блокадой путей ликвороциркуляции, локальным ликворным блоком по типу «клапана» с формированием напряженных кист, а также вторичным распространением в субарахноидально-субдуральное пространство.

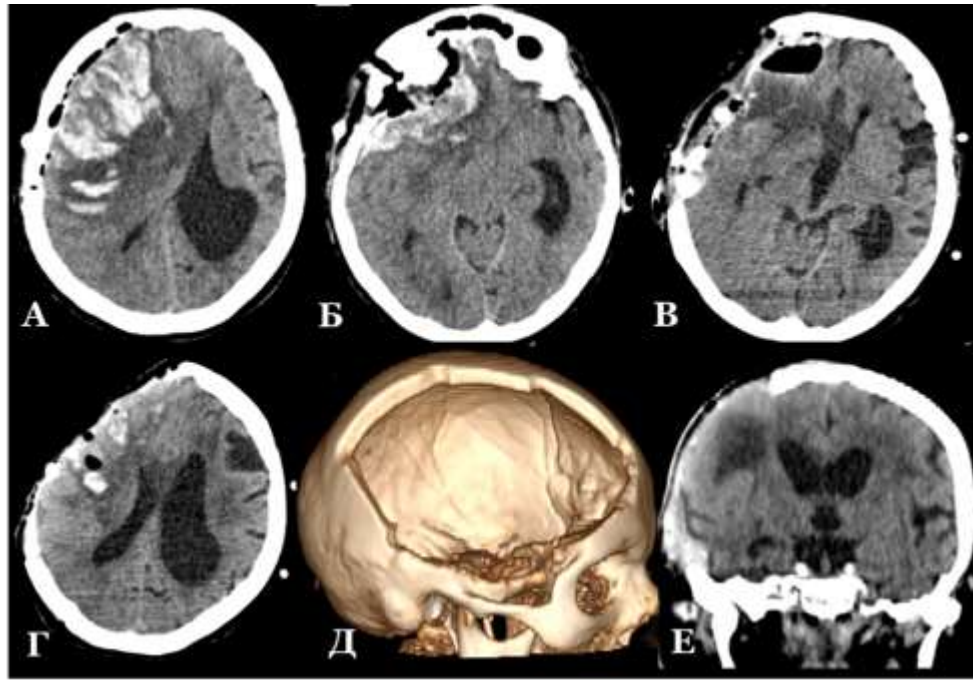


Рисунок 23 – Типичный клинический пример вторично-геморрагического parenхиматозного ВЧК, возникшего на фоне нарушения венозного оттока по венам сильвиевой щели после удаления менингиомы крыла основной кости, жен., 71г. (К-ва В.В., и/б № 52025/2015). А, Б – послеоперационное раннее КТ головного мозга, 6 часов после операции, аксиальные срезы. Массивный венозный инфаркт правого полушария с мозаичными сливными очагами геморрагической трансформации. В, Г – КТ головного мозга, 1-е сутки после ревизионной операции, аксиальные срезы. Положительная динамика после микрохирургического удаления очагов геморрагической трансформации, определяется обширный костный дефект после выполнения ДТЧ, положительная динамика дислокационного синдрома. Д – 3D-реконструкция черепа после ревизионной операции. Е – КТ головного мозга, 8-е после ревизионной операции, аксиальный срез. Резорбция очагов геморрагической трансформации, нормализация параметров мозговой дислокации

Первичные субдурально-субарахноидальные parenхиматозные ВЧК. По данным нашего исследования, формирование изолированных первичных кровоизлияний субдурально-субарахноидальной локализации – явление редкое. Примеров массивных острых субдуральных гематом, которые потребовали бы ревизионной хирургии, в нашей выборке обнаружено не было. По данной причине выглядит спорным утверждение авторов о том, что ключевое звено патогенеза подобных ВЧК – это растяжение и отрыв переходных вен вблизи дуральных синусов (Dubey A. et al., 2009; Nozaki T. et al., 2016). Нами обнаружен ряд примеров

формирования малых субдуральных послеоперационных гематом. Скопление геморрагического компонента могло происходить по ходу естественных анатомических щелей и пространств интраоперационно в ходе гемостаза, внепроекционно от операционного ложа, оставаясь незамеченным и проигнорированным хирургом (Рисунок 24). Дополнительно частично геморрагический компонент мог быть обусловлен мелкими геморрагиями из корковых сосудов как результат компрессии мозговой ткани по ходу операционного доступа.

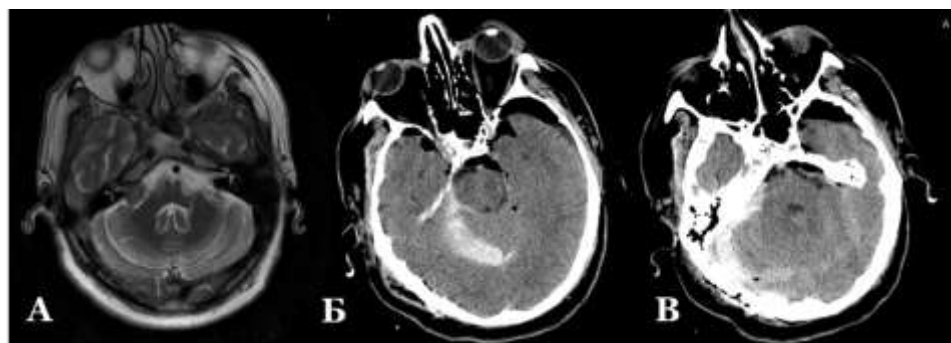


Рисунок 24 – Типичный клинический пример малого первичного субдурально-субарахноидального паренхиматозного ВЧК, возникшего после удаления вестибулярной шванномы правого мосто-мозжечкового угла (II ст. по Koos, T2 по M. Samii), муж., 64г. (В-ов В.Н., и/б № 26682/2013). А – предоперационное МРТ головного мозга, режим T2-Propeller, аксиальный срез. МР-картина типичной вестибулярной шванномы. Б, В – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальные срезы. Субдурально и супратенториально субокципитально определяется малая субдуральная гематома, возникшая в результате вторичного распространения в ходе гемостаза из области операционного ложа

#### 4.1.3 Хирургические аспекты патогенеза эпидуральных и смешанных кровоизлияний

Механизмы возникновения эпидуральных кровоизлияний на фоне хирургии интракраниальных неоплазий отличаются от гематом травматического генеза. Стандартные источники формирования травматических ЭДГ – оболочечные артерии, диплоические сосуды интраоперационно надежно коагулируются и

замазываются воском. В свою очередь, ТМО отслаивается от внутренней пластинки черепа по зоне трепанационного окна, что создает условия для неизбежного эпидурального скопления некоторого количества крови. Зоны трепанационного окна больших размеров и/или базальной локализации, а также ретракция ТМО при ее избыточной коагуляции также создают дополнительные объемы свободного эпидурального пространства.

Потребность в пластических материалах для замены ТМО, особенно в хирургии оболочечных опухолей, обуславливает необходимость забора аутонадкостницы с мягкотканевого лоскута. Указанная манипуляция может сопровождаться повреждением апоневроза и образованием в силу анатомических особенностей сухожильного шлема зияющих ран, трудно поддающихся коагуляционному гемостазу. А оставление неиспользованной аутонадкостницы на питающей ножке за счет мягкоэластических ее свойств может привести к обтурации отверстий системы активного дренирования.

Согласно нашим наблюдениям, наиболее распространенным источником кровотечения при супратенториальных ЭДГ были некорректно коагулированные сосуды мягкотканевого лоскута, особенно на фоне извлечения аутонадкостницы. Мышечные ветви затылочной и задней ушной артерий с вторичным распространением в эпидуральное пространство были распространенной причиной ЭДГ ЗЧЯ. Венозные причины, такие как повреждение стенок синусов, сосцевидного выпускника отмечались в единичных случаях (Рисунок 25).

Смешанные ВЧК представляют собой сочетание паренхиматозных (условно-паренхиматозных) и эпидуральных кровоизлияний. Равноценных в отношении обеих компартментов кровоизлияний в нашей серии отмечено не было. Особенности кровоизлияния определялись превалирующим компонентом.

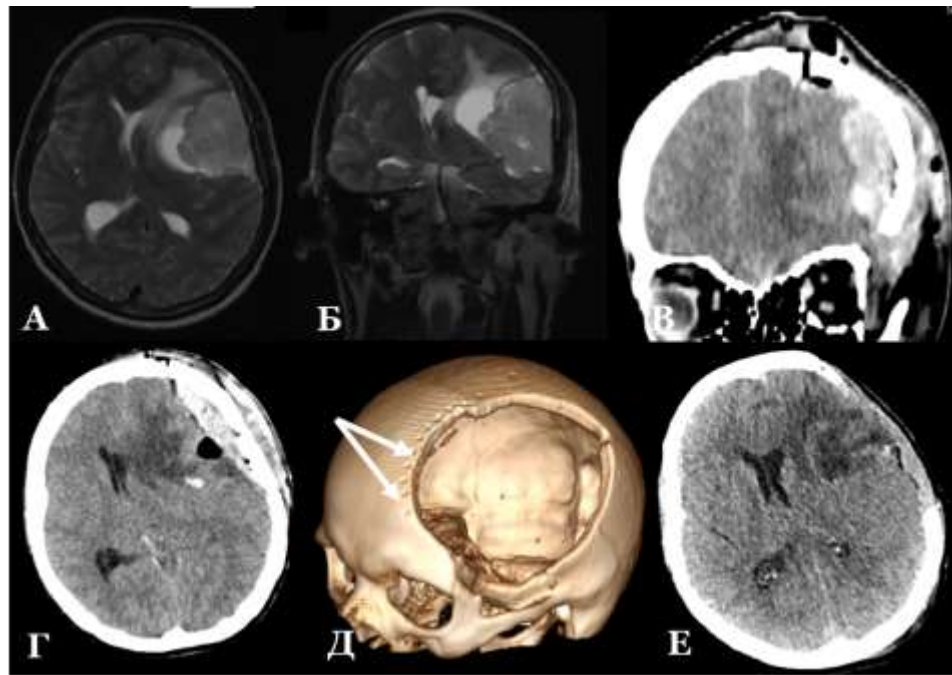


Рисунок 25 – Типичный клинический пример значимого эпидурального ВЧК, возникшего после удаления менингиомы латеральных отделов крыла основной кости, жен., 57л. (П-рж Т.Н., и/б № 89861/2018). А, Б – предоперационное МРТ головного мозга, режим T2W-TRV, аксиальный и коронарный срезы. МР-картина кистозной оболочечной опухоли латеральных отделов крыла основной кости слева. В, Г – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, коронарный и аксиальный срезы. Эпидурально в проекции трепанационного окна визуализируется эпидуральная гематома. Д – 3D-реконструкция черепа после ревизионной операции. Стрелками указаны многочисленные отверстия по краю трепанационного, использованные в ходе первичной операции для пластики ТМО «под кость». С целью достижения локального декомпрессивного эффекта, с учетом параметров дислокации на фоне венозного инфаркта лобно-височной локализации было принято решение об удалении костного лоскута. Е – КТ головного мозга, 3-е сутки после ревизионной операции, аксиальный срез. Положительная динамика гематомы и дислокационного синдрома. Стабильная картина ВИ лобно-височной локализации без признаков геморрагической трансформации

#### 4.1.4 Хирургические аспекты патогенеза внепроекционных кровоизлияний

Нами предложено следующее определение внепроекционных ВЧК – это кровоизлияния, топическое расположение которых не совпадает с местом инициального хирургического вмешательства, но имеющие прямую или



косвенную патогенетическую с ним связь (Рисунок 26). Как в нашей выборке, так и по данным литературы, носят казуистический характер.

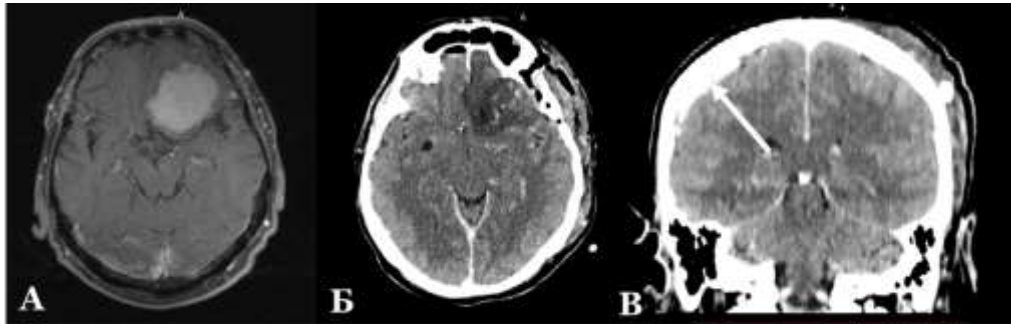


Рисунок 26 – Малая внепроекционная контралатеральная ЭДГ теменной области справа после удаления менингиомы крыла основной кости слева, жен., 46л. (К-на Н.Н., и/б № 5405/2018). А – предоперационное МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастированием, аксиальный срез. МР-картина оболочечной опухоли медиальных отделов крыла основной кости слева. Б – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез. Зона послеоперационных ишемических (тракционных) изменений в базальных отделах левой лобной доли. В – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, коронарный срез. Стрелкой указана пластинчатая малая ЭДГ в правой теменной области

Ключевое звено патогенеза внепроекционных кровоизлияний остается неясным. Однако внезапное падение ВЧД, по-видимому, играет пусковую и существенную роль в патофизиологическом развитии данного типа кровоизлияний (Borkar S.A. et al., 2013; Garg K. et al., 2014; Yu J. et al., 2016).

Из достоверно известных звеньев патогенеза нами выделены следующие.

- лавинообразное снижение ВЧД (на фоне эвакуации больших объемов ликвора, резекции опухолей крупных размеров)
- создание градиента давления интракраниальных структур и формирование локальной зоны отрицательного давления (располагается преимущественно ипсилатерально, поскольку хирургическое поле обычно является наивысшей точкой головного мозга)
- отслаивание ТМО от внутренней костной пластинки с развитием внепроекционных ЭДГ (при сравнительно меньшей адгезии ТМО преимущественно у молодых пациентов)

- растяжение и отрыв мостковых переходных вен с развитием внепроекционных субдуральных гематом (при плотной адгезии ТМО преимущественно у пациентов старших возрастных групп)

- нарастание градиента трансмурального венозного давления на фоне уже имеющихся изменений сосудов головного мозга (гипертоническая болезнь, СД) может приводить к формированию внепроекционных паренхиматозных кровоизлияний, которые, по сути, являются индуцированными геморрагическими инсультами (Рисунок 27).

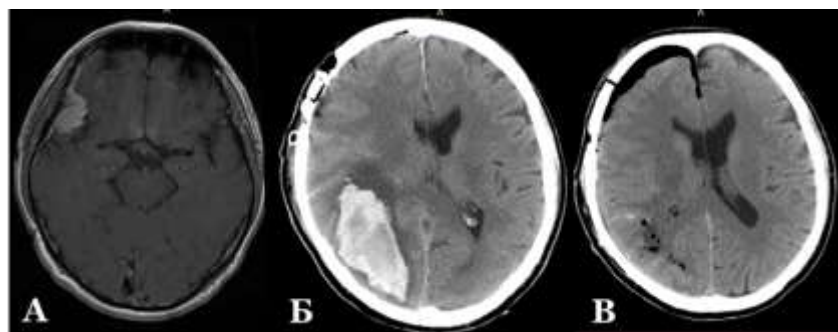


Рисунок 27 – Значимое внепроекционное паренхиматозное кровоизлияние теменно-затылочной локализации (индуцированный геморрагический инсульт) после удаления малой менингиомы крыла основной кости справа, муж., 59л. (Б-ах Ю.Г., и/б № 58186/2013). А – предоперационное МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастированием, аксиальный срез. МР-картина малой оболочечной опухоли крыла основной кости справа. Б – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез. КТ-картина внепроекционного паренхиматозного кровоизлияния теменно-затылочной локализации справа. В – КТ головного мозга, 1-е сутки после реоперации, аксиальный срез. Воздух и полосы геморрагического содержимого в ложе удаленной гематомы

К особым, ятрогенным формам внепроекционных кровоизлияний следует отнести следующие:

- штифт-обусловленные ЭДГ. Чрезмерная фиксация штифтами скобы либо из-за некорректного ее использования, либо из-за механических особенностей костей черепа. При этом происходит проникновение через внутреннюю пластинку костей черепа и повреждение менингеальной артерии.

- смежные ЭДГ – частный вид внепроекционных. Отличительной особенностью является смежное пограничное расположение по краю трепанационного окна. При этом весь объем гематомы располагается внепроекционно. Чаще возникают с контралатеральной стороны от трепанации в парасагиттальной области при наложении недостаточного количества фиксирующих ТМО швов в области ВСС (Рисунок 28).

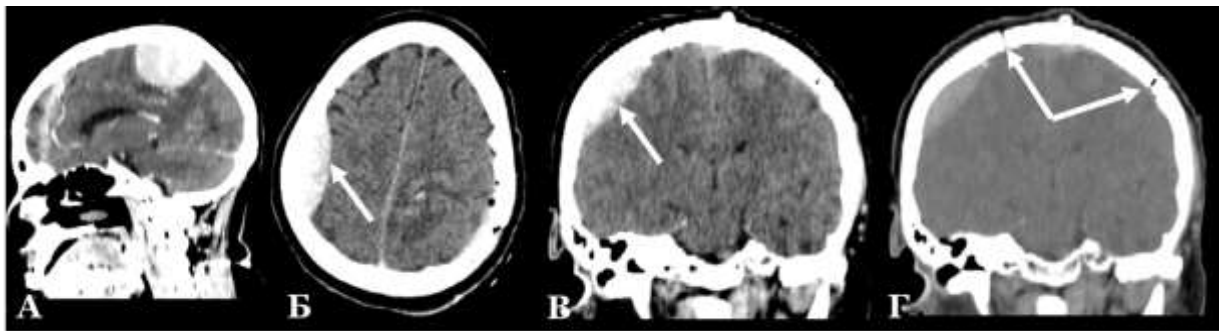


Рисунок 28 – Малая внепроекционная смежная ЭДГ правой теменной области после удаления менингиомы стенки средней трети ВСС слева, жен, 57л. (М-ко Н.Н., и/б № 58595/2020). А – предоперационное КТ головного мозга с контрастированием, сагиттальный срез. Б, В – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный и коронарный срезы. Стрелкой указана пластинчатая малая ЭДГ справа в теменной области, которая начинается от края трепанационного окна и распространяется в противоположную сторону. Г – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, коронарный срез, режим визуализации костных структур. Стрелкой указаны края трепанационного окна

#### 4.2 Особенности клинической картины кровоизлияний

Клиническая картина геморрагических осложнений вариабельна и в первую очередь обусловлена темпами формирования и локализацией кровоизлияний. На клинический симптомокомплекс влияют ряд факторов и условий, которые отличаются от спонтанных и травматических ВЧК.

- Формирование ВЧК после хирургии ОГМ происходит на фоне наличия дополнительного резервного внутричерепного пространства, объем которого обусловлен размерами удаленной опухоли.

- Нейроонкологические пациенты в ряде случаев перед оперативным вмешательством уже находятся на различной стадии хронического дислокационного процесса со сниженными компенсаторными резервами.

- Ряд особенностей хирургической техники обуславливают изменение анатомических взаимоотношений, которые опосредованно могут влиять на развитие клинической симптоматики. Например, наложение трепанационных отверстий как неотъемлемый этап фактически любой краниотомии влечет за собой отсутствие абсолютной герметичности и отграничения внутричерепного пространства. В результате эпидуральные гематомы до известной степени могут «мигрировать» субгалеально, уменьшая тем самым компрессию мозговых структур.

- Пробуждение пациентов от наркоза вариабельно и обусловлено как особенностями проведенной медикаментозной седации, индивидуальными особенностями функционирования ферментных систем организма, так и наличием сопутствующей гепато-ренальной патологии, которые влияют на скорость элиминации медикаментозных препаратов из организма.

- После оперативного удаления опухолей головного мозга функционально значимых зон головного мозга существует понятие «предполагаемого» неврологического дефицита. Дифференцировка изменений очагового статуса, обусловленных перифокальными изменениями на фоне операционной травмы головного мозга или формирующимся ВЧК на основе клинического осмотра, в таких условиях затруднительна.

Вышеуказанные особенности обуславливают уникальность пофазного клинического течения при формировании ПГО.

Фаза 1 (первичного восстановления сознания и экстубации). Важным аспектом являлся анализ сроков пробуждения пациента. За временной интервал, характеризующий сроки пробуждения, нами был принят промежуток от перекладывания пациента перед транспортировкой из операционной в палату реанимации, совпадающий с введением последней дозы гипнотиков и седативных

препаратов, до момента восстановления самостоятельного дыхания, отключения от аппарата ИВЛ и экстубации (Таблица 28).

Таблица 28 – Средние значения сроков пробуждения по группам и достоверность различий (критерий Краскела-Уоллиса)

Сроки пробуждения, час	Median (IQR), час	N	p value
Вся выборка	3,5 (2,5-5)	1023/1033	-
Группа контроля	3,5 (2,5-4,9)	796/796	p<0,001
Малые ВЧК	4,0 (2,8-5,6)	176/176	
Значимые ВЧК	4,0 (3,0-6,3)	51/61	

Несмотря на то, что различия по группам статистически достоверны ( $p<0,001$ ), с клинической точки зрения разница в 30 минут не выглядит существенной. В дополнение, выявленная разница не применима к значимым кровоизлияниям, так как среди пациентов группы «значимых» ВЧК в 16,4% случаев ( $n=10/61$ ) уровень угнетения сознания и отсутствие адекватного спонтанного дыхания не позволяли произвести их отключение от аппаратов ИВЛ. Данное обстоятельство свидетельствовало о существовании группы пациентов с минимальными сроками формирования кровоизлияний и дополнительно подтверждало безусловную диагностическую ценность анализа длительности пробуждения пациентов.

Фаза 2 («светлого» промежутка). Следующей фазой клинического течения послеоперационного периода после экстубации у пациентов с ПГО по аналогии с травматическими гематомами является «светлый» промежуток.

«Светлый» промежуток имеет ряд особенностей. Во-первых, на данном этапе становится возможным детальная оценка неврологического статуса. Однако нарастание очаговой неврологической симптоматики при этом нельзя считать достоверным признаком клинического ухудшения. Во-вторых, на фоне формирования резекционной полости и, как следствие, появления дополнительного внутричерепного резервного пространства очаговые симптомы ПГО в нейроонкологии зачастую носят стертый характер и не соответствуют объему формирующегося компримирующего субстрата.

С целью анализа диагностической ценности изменений неврологического статуса как предикторов формирования ПГО нами были исследованы частота и выраженность наиболее распространенных неврологических симптомов в послеоперационном периоде по группам (Таблица 29). Так как существуют ограничения данного подхода, связанные с расположением корковых проекционных зон, проводящих путей и мест выхода черепных нервов, анализ произведен с учетом локализации ОГМ.

Достоверных различий по группам ни по одному из исследованных параметров неврологического статуса получено не было. Следовательно, изменения очаговой неврологической симптоматики не могут быть использованы в качестве надежного клинического параметра, который бы позволил заподозрить формирование ПГО.

Таблица 29 – Частота и выраженность проявления неврологической симптоматики в послеоперационном периоде по группам и достоверность различий (критерий Краскела-Уоллиса)

Симптоматика	Локализация опухоли	Группа контроля	Малые ВЧК	Значимые ВЧК	p value
1	2	3	4	5	6
Максимальная интенсивность головных болей по ВАШ (Median, (IQR), баллы)	независимо от локализации	4,5 (4,0-5,5)	4,5 (4,5-5,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,926
Наличие эпизодов рвоты (частота, %)	независимо от локализации	41,2%	35,9%	37,3%	0,214
Эпилептические приступы (частота, %)	супратенториальная локализация	14,4%	9,7%	17,2%	0,098
Геми-/ монопарезы (частота, %)	двигательные проекционные области коры и проводящие пути	32,0%	41,3%	38,7%	0,356
Нарушения чувствительности по «моно-/гемитипу» (частота, %)	сенсорные проекционные области коры и проводящие пути	21,9%	28,2%	15,4%	0,204
Речевые нарушения (частота, %)	речевые центры доминантного полушария	14,4%	15,9%	19,1%	0,552
Гемианопсия (гомонимная) (частота, %)	глубинные отделы височных долей, зрительная кора	44,4%	61,6%	38,2%	0,101

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6
Парезы черепных нервов* (частота, %)	мосто- мозжечковый угол	35,2%	32,2%	37,5%	0,188
Развернутый симптомокомплекс мозжечковых расстройств (включая атаксию, интенционный тремор, дисметрию, речевые расстройства) (частота, %)	субтенториальная локализация	5,2%	2,9%	5,4%	0,322

Примечание: \* учитывались пациенты с парезом лицевого нерва 4-6 баллов по шкале Хаус-Бракмана

Вместе с тем, на основе имеющихся общих закономерностей нами выделено два типа «светлого» промежутка при послеоперационных ВЧК.

Первый тип «светлого» промежутка: «апоплектический» характеризуется быстрыми темпами угнетения сознания (от нескольких часов до суток), потребовавшими ранней повторной интубации и медикаментозной седации перед транспортировкой на срочное компьютерно-томографическое исследование и в операционную.

Второй тип «светлого» промежутка: «затяжной» характеризуется относительно длительным и стабильным нарушением сознания (до нескольких суток) на уровне не ниже глубокого оглушения, которое неверно может быть интерпретировано как индивидуальная постнаркозная реакция. Клинически пациент находится в фазе компенсации или субкомпенсации. Затяжной «светлый» промежуток зачастую являлся признаком пограничных размеров ВЧК с выбором первично консервативной тактики ведения пациента и последующей конверсией в ревизионную операцию.

Продолжительность фазы первичного восстановления сознания и экстубации в совокупности с фазой «светлого» промежутка – это срок формирования ПГО. Его объективный подсчет возможен, если его условно принять за промежуток времени от момента окончания оперативного вмешательства до выполнения контрольной визуализации с первичной верификацией кровоизлияния, вне зависимости от того,

какая тактика лечения была исходно выбрана для пациента. Сроки формирования значимых ПГО представлены на рисунке 29.

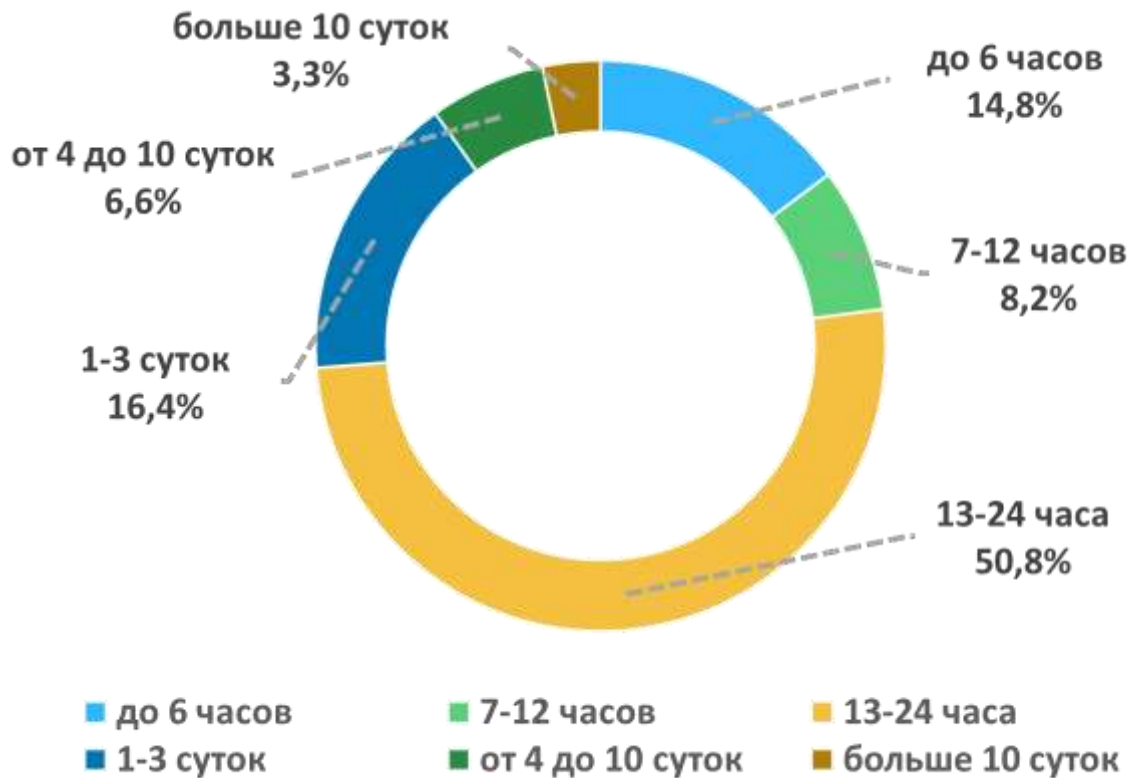


Рисунок 29 – Сроки формирования значимых послеоперационных геморрагических осложнений

Согласно полученным данным, в течение первых 6 часов после операции геморрагические осложнения формируются только у каждого 7-го пациента (14,8%) с послеоперационными кровоизлияниями. Наиболее опасный с точки зрения формирования геморрагических осложнений период от 13 до 24 часов после оперативного вмешательства, когда манифестировали около половины (50,8%) всех кровоизлияний, при этом в течение первых суток манифестировали в целом 73,8% гематом. По окончании первых суток вероятность развития ПГО резко падает, и в срок от 24 часов до 10 суток после хирургического вмешательства кровоизлияния формировались чуть менее чем в  $\frac{1}{4}$  случаев (23,0%). После десятых суток геморрагические осложнения развились в 3,3% случаев от всех гематом.



Для наглядного отражения пиков частоты формирования ПГО в раннем послеоперационном периоде произведена ядерная оценка плотности событий Гаусса-Кернеля (Рисунок 30).

Пик 1 включает случаи осложнений с временем формирования до 6 часов после оперативного вмешательства. Ключевые клинические признаки, наблюдаемые у пациентов – это отсутствие первичного восстановления сознания и акта спонтанного дыхания. Как следствие, нет «светлого» промежутка. Такой тип клинического течения принято обозначать «Острейшими ПГО».

Пик 2 включает случаи осложнений с временем формирования от 7 часов после оперативного вмешательства до конца 1-ых суток. Ключевые клинические признаки – это «апоплектический» тип «светлого» промежутка, резко отрицательная динамика угнетения уровня сознания и преобладание общемозговой симптоматики и маскировка ей очагового дефицита. Такой темп клинического течения соответствует «Острым ПГО».

Пик 3 объединяет несколько малых пиков, начиная со 2-х суток после оперативного вмешательства до конца 10-ых суток (совпадает со сроками саногенных процессов и стандартными сроками заживления послеоперационной раны). Все они характеризуются «затяжным» типом «светлого» промежутка с медленной отрицательной динамикой угнетения уровня сознания и постепенным нарастанием очагового неврологического дефицита либо резко отрицательной динамикой общемозговой симптоматики на фоне бессимптомного клинического течения. Такой тип клинического течения принято обозначать «Отсроченными ПГО».

Пик 4 включает случаи осложнений с временем формирования от 10-ых суток после операции. Зачастую это амбулаторные пациенты, у которых возникала необходимость повторной госпитализации. Ключевые признаки: исходно бессимптомное клиническое течение сменялось крайне медленным нарастанием мягко выраженной общемозговой симптоматики (плохо купируемый медикаментозно цефалгический синдром). Встречалось формирование негрубого очагового дефицита, зачастую игнорируемого астенизированным пациентом.

Отсутствовала фаза клинической декомпенсации. Все перечисленное характеризует такие ПГО как «Хронические».

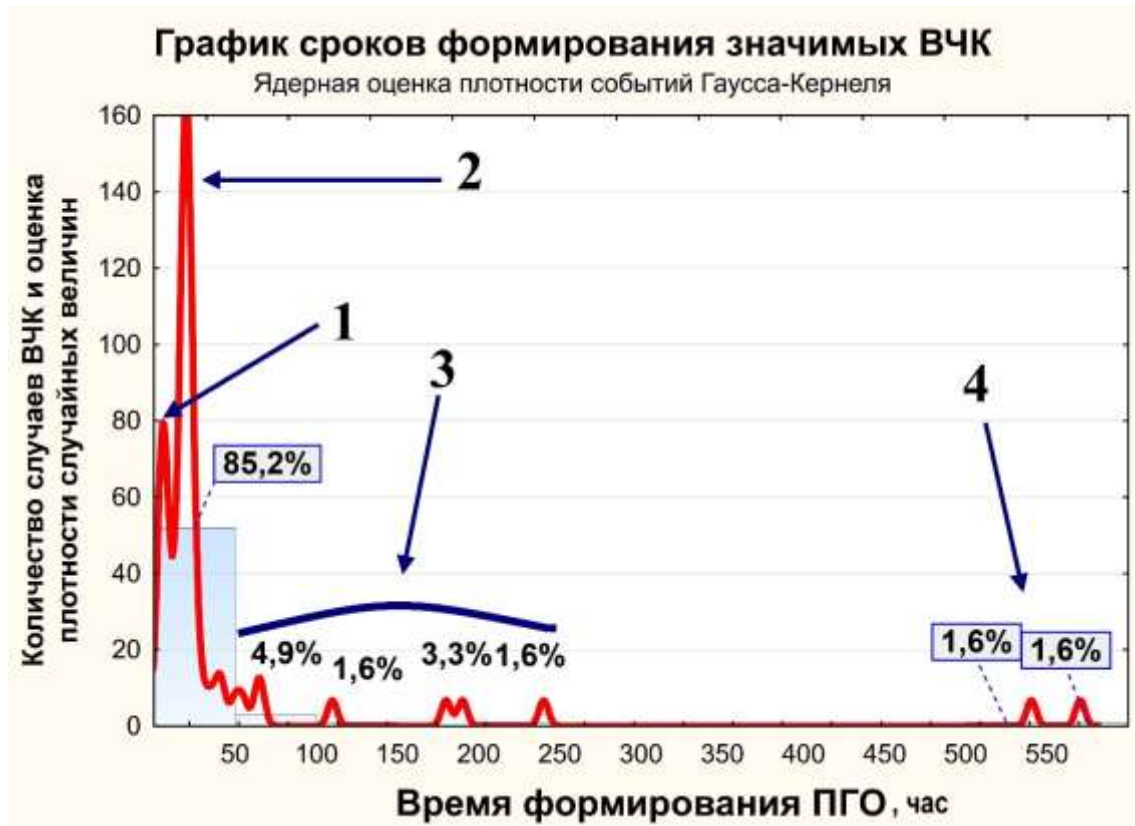


Рисунок 30 – Временные пики частоты формирования значимых послеоперационных геморрагических осложнений

Фаза 3 (стабилизации или клинической декомпенсации). Дальнейшее течение послеоперационного периода может развиваться в двух вариантах.

При прогрессирующем увеличении размеров кровоизлияния, расширении зоны отека головного мозга, присоединении вторичных нарушений мозгового кровообращения фаза светлого промежутка сменяется развернутой клинической картиной ухудшения. Наряду с нарастанием общемозговой и очаговой симптоматики появляются клинические признаки вторичных стволовых нарушений. Появление у пациента подобных признаков и подача пациентов в операционную в состоянии декомпенсации достоверно ассоциированы с худшими исходами лечения пациентов.

В доказательство данной точки зрения нами проанализирован минимальный уровень сознания пациентов перед верификацией кровоизлияния / подачи пациента в операционную для реоперации (Рисунок 31).

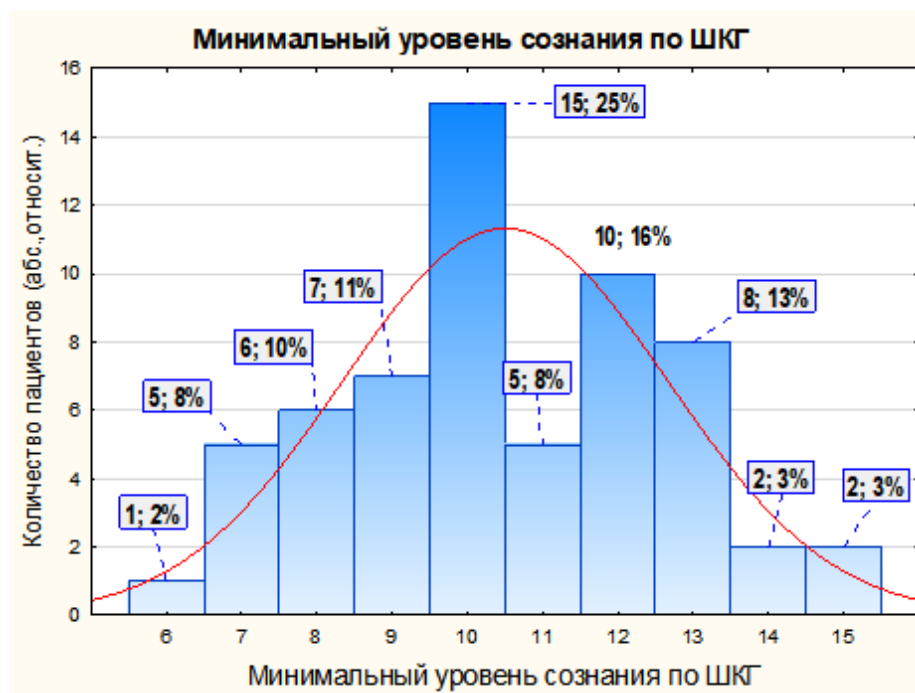


Рисунок 31 – Минимальный уровень угнетения сознания перед подачей в операционную пациентов со значимыми внутричерепными кровоизлияниями

Влияние минимального уровня сознания на исходы лечения больных подтверждается обнаружением между указанными параметрами заметной прямой корреляционной связи (тест Спирмена,  $Rho = 0,66$ , при  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что только у 43% пациентов перед ревизионным вмешательством уровень сознания был на уровне глубокого оглушения и выше.

При стабильных пограничных размерах кровоизлияния, уровне угнетения сознания не ниже глубокого оглушения, отсутствии масс-эффекта наступала фаза стабилизации. Моментом ее окончания рационально считать отсутствие потребности дальнейшего нахождения пациента в палатах реанимации и интенсивной терапии и его перевод в стационарное отделение.

Фаза 4 (клинического выздоровления или отдаленных последствий). Исходы лечения пациентов, а также формирование постреоперационных последствий и осложнений будет рассмотрено в отдельной главе.

### 4.3 Диагностический алгоритм ведения пациентов

Необходимость выполнения рутинного КТ-исследования с контрастированием или без него и/или МРТ с контрастным усилением или без него в течение 24-72 часов после оперативного вмешательства закреплена в Клинических рекомендациях по лечению пациентов с первичными опухолями ЦНС (Измайлов Т.Р. и соавт., 2020). Целью подобного подхода является одновременная оценка радикальности и контроль развития ранних послеоперационных осложнений, которые могут потребовать выполнения ревизионных вмешательств. Ключевые из них – геморрагические осложнения, формирование распространенных зон ишемии и окклюзионные формы гидроцефалии. Но если сроки диагностической верификации в 24 часа и более для постоперационных ишемических нарушений и блокады ликвороциркуляции оптимальны с учетом темпов их формирования и клинической декомпенсации пациентов, то послеоперационные кровоизлияния могут иметь намного более высокую скорость образования и вызывать острое жизнеугрожающее сдавление головного мозга.

Анализ сроков формирования ПГО в совокупности с увеличением доступности нейровизуализационных методик позволили нам дополнить подходы к классической послеоперационной рентгенодиагностике у пациентов с ОГМ.

Наличие группы пациентов с «Острейшими ПГО», которые согласно данным нашего исследования составили 14,8% от всех реоперированных и имели сроки манифестации до 6 часов после оперативного вмешательства диктует необходимость в ряде случаев выполнения сверххранного томографического исследования. Следует отметить, что в данной серии из 181 клинических случая нарушения пробуждения и экстубации в течение 6 часов после операции – 32,6% имели кровоизлияния по данным КТ-исследования (значимые ВЧК не экстубированные,  $n=11$ ; значимые ВЧК с экстубацией  $> 6$  часов,  $n = 13$ ; малые ВЧК не экстубированные или с экстубацией  $> 6$  часов,  $n = 35$ ;  $p<0,05$ ). Следовательно,

течение госпитализации у каждого третьего пациента с нарушением сроков пробуждения осложняется формированием ПГО. Анализируя протоколы оперативных вмешательств, было выявлено, что в 84,7% случаев указанных ВЧК (n=50/59) наблюдались интраоперационные трудности с достижением удовлетворительного гемостаза / интенсивные интраоперационные кровотечения. Также в рамках освещения вопроса о раннем компьютерно-томографическом контроле следует выделить наличие 2 вариантов подобных диагностических исследований: случаи выполнения «сверххранного» КТ-контроля, когда пациент непосредственно из операционной транспортируется в отделение лучевой диагностики и выполнение исследования в срок до 6 часов после транспортировки в отделение реанимации. При выполнении корреляционного анализа между этими вариантами и исходами лечения достоверной взаимосвязи и преимуществ определенной тактики выявлено не было ( $\rho=0,07$ , при  $p>0,05$  для «сверххранного» контроля;  $\rho=-0,04$ , при  $p>0,05$  для контроля <6 часов после операции).

В соответствии с установленными пиками частоты формирования ПГО (Рисунок 30) следующей когорте пациентов с «острым» темпом клинического течения осложнений требуется диагностическая верификация ВЧК в срок от 7 часов до 1 суток после оперативного вмешательства. Охват пациентов с значимыми ВЧК при этом составит 59% (Рисунок 29). Несмотря на то, что 88,1% пациентов выборки (n=910) в данный период были экстубированы, что позволяло производить динамическую оценку изменений их неврологического статуса, на основе данных о частоте и выраженности проявления неврологической симптоматики (Таблица 29), мы не можем использовать эти показатели в качестве надежных клинических индикаторов формирования ПГО. При корреляционном анализе между ухудшением уровня сознания после экстубации по ШКГ на 2 балла и более и формированием ВЧК обнаружена прямая заметная корреляционная связь ( $\rho=0,64$ , при  $p<0,05$ ). Также были обнаружена заметная и высокая корреляционные связи между «высокой» оценкой рисков согласно разработанным таблицам рисков ПГО (Таблица 26, 27) и сроками верификации в указанный период

( $\rho=0,68$ , при  $p<0,05$  для паренхиматозных ВЧК;  $\rho=0,72$ , при  $p<0,05$  для эпидуральных ВЧК).

Следующий этап диагностического алгоритма закреплён в Клинических рекомендациях и в оптимальном варианте предполагает выполнение МРТ-исследование с контрастированием в течение 24–72 часов после исходной операции, что позволяет охватить согласно нашим данным 90,2% значимых ВЧК.

И, наконец, группа пациентов из 3-го пика частоты формирования ПГО (Рисунок 30), которые составили 6,6% от повторно оперированных пациентов, а также пациенты с исходно малыми и пограничными ВЧК, в отношении которых избиралась первично консервативная тактика ведения с явлением экспансии кровоизлияний в 12,4%, требуют выполнения отсроченного динамического КТ-исследования. Медианный промежуток времени до наступления фазы клинической декомпенсации в случае трансформации ВЧК в требующие хирургической коррекции составил 61 час (IQR 48-91 час). Поскольку 81,3% пациентов данной когорты находились в палатах АРО, отсроченное динамическое КТ необходимо одномоментно выполнять с исследованием органов грудной клетки с целью исключения инфекционно-воспалительных осложнений.

Таким образом, на основе результатов нашего исследования алгоритм компьютерно-томографического контроля у нейроонкологических пациентов выглядит следующим образом (Рисунок 32). При применении подобного подхода, по нашим данным, своевременный охват пациентов с геморрагическими осложнениями составляет 96,7% ( $p=0,028$ ). Также данный алгоритм соответствует рекомендациям по оценке радикальности после оперативного удаления ОГМ и теоретически, на основе литературных данных, является оптимальным с точки зрения верификации постоперационных ишемических нарушений и блокады ликвороциркуляции.

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

	Сроки выполнения	Показания
<b>1</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Сверхраннее КТ головного мозга без контрастирования</span>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• непосредственно после окончания и до 6 часов после оперативного вмешательства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ интраоперационные трудности с достижением удовлетворительного гемостаза / интенсивные интраоперационные кровотечения</li> <li>○ нарушение предполагаемых сроков пробуждения от общей анестезии</li> <li>○ неадекватное пробуждение от общей анестезии (психомоторное возбуждение, отсутствие восстановления спонтанного акта дыхания при высоком уровне бодрствования)</li> </ul>
<b>2</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Раннее КТ головного мозга без контрастирования</span>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• от 7 до 24 часов после оперативного вмешательства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ отрицательная динамика уровня сознания после экстубации по ШКГ на 2 балла и более</li> <li>○ «высокий» риск ВЧК при периоперационной оценке согласно разработанным таблицам расчета</li> </ul>
<b>3</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">МРТ головного мозга / КТ головного мозга с контрастированием</span>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 сутки после оперативного вмешательства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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)</li> </ul>
<b>4</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Отсроченное динамическое КТ головного мозга и ОГК</span>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• с 4 по 10 сутки после оперативного вмешательства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ отсроченное клинико-неврологическое ухудшение пациента (при условии нахождения в АРО - одномоментное выполнение исследования ОГК с целью исключения инфекционно-воспалительных осложнений)</li> <li>○ повторный динамический контроль для пациентов с верифицированными ранее малыми и пограничными геморрагическими осложнениями)</li> </ul>

Рисунок 32 – Алгоритм компьютерно-томографического контроля у нейроонкологических пациентов в раннем послеоперационном периоде

#### 4. 4 Волюметрические характеристики кровоизлияний

Полученные данные по объемным характеристикам кровоизлияний в исследовании сходны с хорошо освещенными в литературе данными по травматическим кровоизлияниям. В хирургии травматических супратенториальных ВМГ в наиболее общем виде принята следующая градация гематом по размеру: малые – объем 2-15мл (максимальный диаметр 1,5-3см), средние – 15-45мл (максимальный диаметр 3-4,5см), и большие – более 45мл (максимальный диаметр более 4,5см) (Лихтерман Л.Б., 2014). Данный факт может быть связан как со схожестью патофизиологических процессов, конечным результатом которых является формирование кровоизлияний, так и применением нейрохирургами критериев критических объемов травматических гематом в хирургии ПГО в нейроонкологии, ввиду отсутствия селективной информации по данной проблематике. Поскольку данная работа носит ретроспективный характер, а строгих показаний к ревизионным операциям в зависимости от объема ВЧК на исследуемый временной период сформулировано не было, решение о необходимости эвакуации кровоизлияния производилось каждый раз в индивидуальном порядке.

Результаты исследования с учетом локализационного признака по объемам послеоперационных кровоизлияний отражены в таблице 30.

Таблица 30 – Средние значения объемов внутричерепного кровоизлияния и достоверность различий по группам

Объем ВЧК, мл			Mean±SD	Median (IQR)	p value
1	Супратенториальные ОГМ		22,6±32,7	10,2 (5,7-25,1)	–
2	Паренхиматозные ВЧК	малые	11,5±10,6	7,6 (5,1-12,6)	p<0,001
		значимые	57,8±50,0	47,5 (25,6-64,4)	
	Эпидуральные ВЧК	малые	25,6±28,9	16,3 (11,8-27,9)	0,002
		значимые	48,6±35,3	33,0 (19,8-62,4)	
	Субтенториальные ОГМ		11,2±13,1	4,1 (2,6-15,8)	-
	Паренхиматозные ВЧК	малые	6,4±6,5	3,1 (2,2-8,5)	0,002
		значимые	21,7±11,6	15,8 (13,1-33,7)	
	Эпидуральные ВЧК	малые	6,1±6,8	3,9 (2,7-5,4)	p>0,05
		значимые	46,0	46,0	



В соответствии с уровнем достоверности, принятым в медицинских статистических исследованиях нами сформулировано следующее допущение: «Если при определенном объеме ВЧК тактика ведения пациентов совпадала в 95% и более случаев ( $p < 0,05$ ), то данный уровень считался пороговым для определения показаний к определенному виду лечения». Результаты исследования по данному параметру отражены в таблице 31.

Таблица 31 – Данные по выбранной тактике ведения ПГО в зависимости от объема кровоизлияний

Вид ВЧК		Консервативная тактика		Хирургическая тактика	
		Объем ВЧК	Частота выбора тактики, %	Объем ВЧК	Частота выбора тактики, %
1	Супратенториальные паренхиматозные	<17 мл	94,7%	>45 мл	95,2%
2	Супратенториальные эпидуральные	<15 мл	96,9%	>45 мл	94,5%
3	Субтенториальные паренхиматозные	<11 мл	94,7%	> 20 мл	94,4%
4	Субтенториальные эпидуральные	<6 мл	98,9%	46 мл (n=1)	

На основе полученных данных нами предложена следующая градация по объемам послеоперационных кровоизлияний.

Для паренхиматозных ВЧК:

- Малые паренхиматозные супратенториальные 2-16 мл, субтенториальные 2-11 мл
- Пограничные паренхиматозные супратенториальные 17-45 мл, субтенториальные 12-19 мл
- Значимые паренхиматозные супратенториальные более 45 мл, субтенториальные более 20 мл.

Для эпидуральных ВЧК:

- Малые эпидуральные супратенториальные 5-15 мл, субтенториальные 2-6 мл.

- Пограничные эпидуральные супратенториальные 16-45 мл, субтенториальные 7-19 мл.
- Значимые эпидуральные супратенториальные более 45 мл, субтенториальные 20 мл и более.

Наряду с объемами супратенториальных кровоизлияний одним из ключевых радиологических параметров, влияющих на выбор терапевтического подхода, является величина смещения срединных структур (ВССС). Однако необходимо учитывать, что дислокационный синдром в нейроонкологии, за редким исключением, исходно носит хронический характер. Пациенты на момент госпитализации уже имеют определенную исходную величину ВССС, оставаясь с клинической точки зрения компенсированными и субкомпенсированными. Об этом свидетельствуют полученные нами данные о том, что в группе пациентов с исходной  $ВССС \geq 6$  мм доля пациентов с значением индекса Карновского  $\geq 60\%$  составила 84,4%. Результаты исследования по показателям ВССС отражены в таблице 32.

Таблица 32 – Средние значения величины смещения срединных структур и достоверность различий по группам

Показатель		Mean $\pm$ SD, мм	Median (IQR), мм	p value
Исходная ВССС	малые	5,1 $\pm$ 4,6	4 (1-9)	0,352
	значимые	4,2 $\pm$ 3,9	3 (1-7)	
Послеоперационная ВССС	малые	5,0 $\pm$ 3,8	5 (2-8)	p<0,001
	значимые	9,9 $\pm$ 5,1	9 (6-14)	

Достоверных различий по группам по величине исходной ВССС ожидаемо получено не было ( $p=0,352$ ). Достоверные различия получены при анализе величины послеоперационной ВССС. Однако, как уже отмечено выше, несмотря на то что послеоперационные значения ВССС предсказуемо достоверно оказались больше в группе оперированных кровоизлияний, их интерпретация затруднена по причине различий в исходных значениях. Большему предоперационному значению ВССС при условии формирования кровоизлияний в целом соответствует большее послеоперационное значение ВССС. Однако данная зависимость нелинейная и не прямо пропорциональная. Характер данной взаимосвязи отражен на графиках

соотношения исходной и послеоперационной ВССС в группах малых и значимых ВЧК (Рисунок 33).

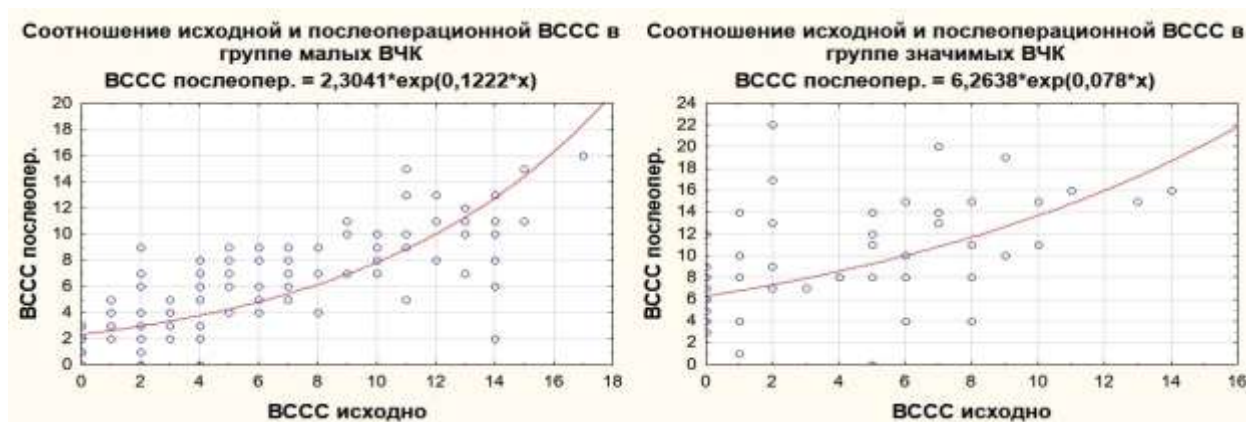


Рисунок 33 – Экспоненциальная зависимость между исходной ВССС и послеоперационной ВССС в группах малых и значимых кровоизлияний

Правая половина графика (Рисунок 33) отражает, какая величина послеоперационной ВССС была показанием к выполнению ревизионной хирургии с учетом исходных значений ВССС. Наглядно показана следующая взаимосвязь: чем больше исходная величина смещения срединных структур, тем меньшая степень ее увеличения в послеоперационном периоде является показанием к операции при условии формирования ВЧК.

Поскольку применение формул выявленной экспоненциальной зависимости затруднено в реальной клинической практике, на основе установленных математических закономерностей нами произведен расчет абсолютной величины нарастания ВССС по группам исследуемых ВЧК с учетом значения исходной ВССС (Таблица 33).

Таблица 33 – 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

#### 4.5 Методики лечения пациентов. Показания к консервативному ведению и ревизионному хирургическому лечению

Определение рациональной тактики лечения геморрагических осложнений потребовало разработки объективных критериев, являющихся показаниями к ревизионным операциям. Учитывая специфику онкологических пациентов, было бы принципиальной ошибкой бездумно экстраполировать показания, используемые в хирургии ВМГ черепно-мозговой травмы или гипертензивных гематом. На основании данных исследования и анализа литературы выявлены специфические особенности ВЧК после хирургии интракраниальных неоплазий., которые статистически не доказаны, однако являются теоретически обоснованными. Таковые необходимо учитывать при выборе тактики лечения ПГО, и к ним следует отнести:

- наличие разнообразных патогенетических типов ПГО. Вторично-геморрагические типы кровоизлияний имеют наряду с геморрагическим компонентом зону ишемизированной мозговой ткани, которая также обуславливает масс-эффект. Следовательно, возможности консервативного лечения в сравнении с истинными ВМГ в случае вторично-геморрагических осложнений при условии равного объема кровоизлияний ниже.

- наличие в ряде случаев ассоциированных с ВЧК нарушений ликвородинамики и распространенных ишемических изменений.
- очаговый неврологический дефицит при паренхиматозных кровоизлияниях может быть симптомом ПГО, однако ревизионное хирургическое лечение положительно не влияет на степень его выраженности. В случае же с эпидуральными кровоизлияниями ситуация прямо противоположная – ассоциированный очаговый неврологический дефицит с высокой вероятностью регрессирует после удаления компримирующего субстрата.
- наличие подозрения на нерадикально удаленную ОГМ в зоне функциональной дозволенности, которая с высокой долей вероятности и стала причиной первично-геморрагического ВЧК, должно являться важным критерием в пользу ревизионного вмешательства даже при малых и пограничных объемах ВЧК.

Принципиальных тактических схем лечения пациентов с ПГО нами выделено три: консервативное ведение, первично консервативное «выжидательное» лечение с отсроченной операцией и раннее ревизионное хирургическое лечение.

Консервативное ведение показано пациентам, у которых уровень сознания по ШКГ составляет от 13 до 15 баллов, значение абсолютной величины нарастания ВССС не превышает предельно допустимых значений (Таблица 33), объем ВЧК не превышает соответствующий малому кровоизлиянию согласно представленной выше градации. Отсутствуют ассоциированные с ВЧК нарушения ликвородинамики и распространенные ишемические изменения.

Хирургическое лечение абсолютно показано пациентам, у которых уровень сознания по ШКГ ниже 11 баллов, значение абсолютной величины нарастания ВССС превышает предельно допустимые значения (Таблица 33), объем ВЧК соответствует значимому кровоизлиянию согласно представленной выше градации. Могут присутствовать ассоциированные с ВЧК нарушения ликвородинамики и распространенные ишемические изменения.

Наибольшую сложность представляют пациенты с промежуточными значениями ключевых параметров уровня сознания (ШКГ 11-12 баллов), масс-эффекта (значение абсолютной величины нарастания ВССС равна предельно

допустимым значениям, объем соответствует пограничному кровоизлиянию) и ассоциированных нарушений. В отношении указанной когорты пациентов в исследовании применялось как первично консервативное «выжидательное» лечение с отсроченной операцией, так и раннее ревизионное хирургическое лечение. С целью оценки преимуществ определенной тактики лечения все пациенты с пограничными ВЧК, прооперированные в данном исследовании, были разбиты на 2 группы в соответствии с избранной для них тактикой лечения. Произведена оценка исходов лечения по группам. Результаты отражены в таблице 34. Исходя из полученных результатов при лечении пациентов с относительными показаниями к хирургическому лечению ПГО следует руководствоваться «стратегией раннего ревизионного лечения».

Таблица 34 – Средние значения исходов по ШКТГ у пациентов с относительными показаниями к хирургическому лечению ПГО и достоверность различий по группам

Тактика	Median (IQR), баллы по ШКТГ	p value
Первично консервативное «выжидательное» лечение с конверсией в хирургическое	3 (2-4)	0,045
Раннее ревизионное хирургическое лечение	4 (2,5-5)	

В исследовании были использованы следующие модальности хирургических ревизионных операций: костно-пластическая или резекционная трепанация с эвакуацией кровоизлияния, декомпрессивная трепанация черепа без удаления кровоизлияния, декомпрессивная трепанация черепа с эвакуацией кровоизлияния. В ряде случаев хирургические вмешательства, направленные на удаление ВЧК, были дополнены оперативным лечением разгрузки желудочковой системы (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Количество наблюдений соответствии с примененными модальностями ревизионного хирургического лечения

Малое количество наблюдений, разнообразие установленных типов ПГО в нейроонкологии по локализационному признаку (Рисунок 19) и несколько вариантов хирургических модальностей не позволили выделить статистически достоверные преимущества определенного варианта хирургической коррекции ВЧК или же сформулировать селективные показания к их применению.

Костно-пластическая трепанация с эвакуацией гематомы была выполнена в 60,7% случаев ( $n=37$ ), резекционная трепанация в 24,6% случаев ( $n=15$ ), декомпрессивная трепанация в 14,8% случаев ( $n=9$ , из них в 5 случаях с удалением кровоизлияния).

Костно-пластическая трепанация с удалением кровоизлияния остается методикой выбора при лечении большинства послеоперационных ВЧК и была использована при любых патогенетических типах кровоизлияния. Критериями применения данного типа оперативного вмешательства являлись: ограниченный характер патологического компримирующего субстрата с преобладанием локального масс-эффекта без обширной зоны перифокального отека / ишемии, компенсированный и субкомпенсированный клинический статус пациента, отсутствие комбинированных кровоизлияний. В доказательство первого критерия на диаграмме наглядно отражено, что 68,8% истинных ВМГ и 81,8%

послеоперационных ЭДГ, которые являются относительно изолированными поражениями, прооперированы при помощи стандартной методики костно-пластической трепанации.

Резекционная трепанация черепа применялась в хирургии ПГО в следующих случаях. Ревизионные операции на структурах ЗЧЯ были выполнены с удалением костного лоскута в 7 случаях (46,7% от всех резекционных трепанаций) как с целью получения локального декомпрессивного эффекта, так и с целью профилактики послеоперационной раневой ликвореи. В хирургии супратенториальных ПГО резекционная трепанация также позволяла получить небольшой локальный декомпрессивный эффект. Резекционные трепанации также выполнялась у пациентов с высокими рисками инфекционно-воспалительных осложнений с целью профилактики раневой инфекции и остеомиелита костного лоскута.

Формирование вторично-геморрагических осложнений являлось основным показанием к выполнению декомпрессивных трепанаций в хирургии ПГО. Сочетание зон геморрагической трансформации и обширного ишемического повреждения головного мозга приводило к формированию значительного масс-эффекта, купировать который было невозможно без применения хирургических методик. При этом пациенты, которые являлись кандидатами на ДТЧ, находились в достоверно более низком клиническом статусе с медианой по ШКГ в 9 баллов, при медиане пациентов, которым выполнена КПТ в 12 баллов (Таблица 35).

Таблица 35 – Величина ключевых показателей в зависимости от типа выполненной ревизионной операции

Показатель	КПТ	РТЧ	ДТЧ	p value
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Минимальный уровень сознания по ШКГ	12 (10-13)	10 (8-11)	9 (8-10)	0,005
Объем опухоли, мл	35,7 (21,6-66,2)	15,0 (8,1-32,1)	49,1 (16,7-75,0)	0,044
Объем ВЧК, мл	50,2 (33,0-61,1)	47,4 (15,8-104,2)	41,2 (25,1-64,4)	0,673
Исходная ВССС, мм	3,5 (1,0-7,5)	0,5 (0,0-6,0)	5,0 (2,0-8,0)	0,287
Послеоперационная ВССС, мм	8,0 (4,5-13,5)	10,0 (5,5-13,5)	13,0 (10,0-15,0)	0,094 *

Примечание: \* p=0,036 при сравнении КПТ и ДТЧ



Выполнение ДТЧ производилось в 2 вариантах: с удалением и без удаления ВЧК. К сожалению, объем выборки не позволяет судить о преимуществах и недостатках более/менее агрессивной с хирургической точки зрения методики ДТЧ. Однако, по нашему мнению, следует стремиться к уменьшению хирургической агрессии как по причине трудностей хирургического гемостаза, имеющих место на фоне венозных ишемических нарушений, так и с целью максимального сохранения обратимо поврежденных зон головного мозга (Рисунок 35).

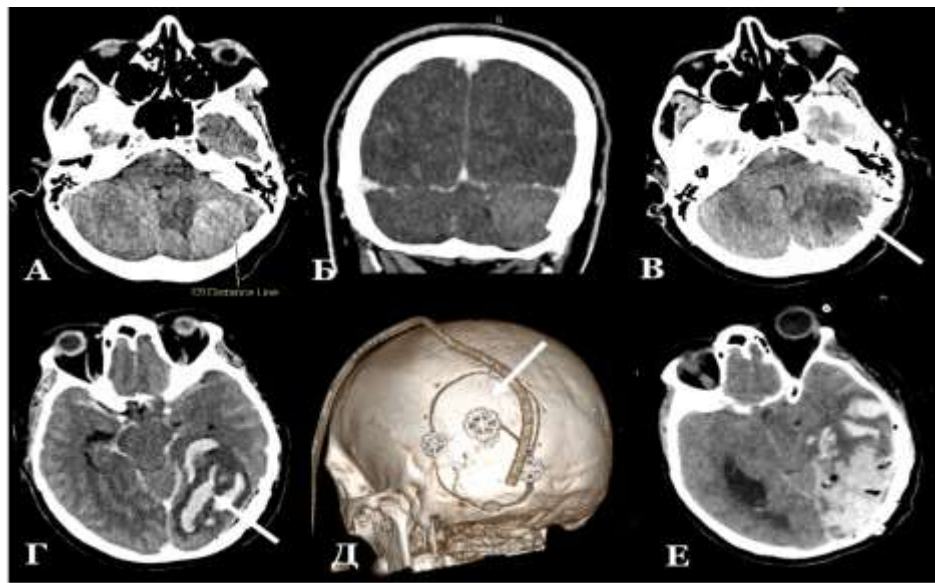


Рисунок 35 – Клинический пример исходно ошибочной тактики лечения ВИГТ, возникшего после перевязки левого поперечного синуса в ходе оперативного удаления менингиомы намета мозжечка с субтенториальным ростом, жен., 58л. (Т-ян Л.И., и/б №35685/2015). А, Б – предоперационное КТ головного мозга с контрастированием, аксиальный и коронарный срезы. В – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез на уровне операционного ложа. Стрелкой указано ложе удаленной опухоли со стандартными послеоперационными изменениями. Г – КТ головного мозга, 1-е сутки после операции, аксиальный срез супратенториально на уровне базальных отделов височной доли. Стрелкой указана зона венозного инфаркта с геморрагической трансформацией. Д – 3D-реконструкция отражает ошибочно выбранный подход к хирургическому лечению осложнения – расширение зоны трепанации супратенториально (указано стрелкой) с целью резекции очага геморрагической трансформации. Реоперация сопровождалась трудностями гемостаза – срыв гемостатической пробки на фоне венозной гипертензии. Е – КТ головного мозга, 2-е сутки после реоперации, аксиальный срез. Резко отрицательная динамика геморрагической трансформации. Экстренно выполнена ДТЧ, снимки не выполнялись по причине гемодинамической нестабильности пациентки. Летальный исход на 6-е сутки

При анализе некоторых показателей в зависимости от типа выполненной операции выявлены следующие различия. Пациенты, которым выполнены декомпрессивные или резекционные трепанации, имели достоверно худший уровень сознания, чем пациенты, которым выполнена костно-пластическая трепанация ( $p=0,005$ ). Объяснение данной тенденции для пациентов с ДТЧ по причине ПГО раскрыто в предыдущем абзаце, а более низкие результаты по ШКГ у пациентов с резекционными ревизионными операциями, вероятно, обусловлены тем, что основу данной группы пациентов составляют клинические случаи субтенториальных ВЧК, которые, как известно, имеют большую скорость декомпенсации и более тяжелое клиническое течение ввиду ранней непосредственной компрессии стволовых структур. Статистически достоверные различия по группам лечения в зависимости от исходного объема опухоли, вероятно, обусловлены тем же фактором преобладания в структуре пациентов с резекционными трепанациями пациентов с исходными опухолями ЗЧЯ, которые имеют меньший объем ( $p=0,044$ ). Отсутствуют достоверные различия по объемам ВЧК и исходной ВССС, которые теоретически могли бы стать вспомогательными критериями для определения типа ревизионного вмешательства ( $p=0,673$  и  $p=0,287$  соответственно).

Ряд ревизионных вмешательств были дополнены оперативным лечением, направленным на разгрузку желудочковой системы. Потребность устранения окклюзионной водянки возникла в 13,1% случаев ПГО ( $n=8$ ). В 7 случаях ликворошунтирующие операции выполнены при онкопатологии ЗЧЯ. Единичный случай выполнения ВПШ при ПГО после удаления супратенториальной опухоли был связан с развитием дизрезорбтивной гидроцефалии на фоне хронической внутримозговой гематомы. Варианты вмешательств включали эндокопические вентрикулостомические операции со страховочным вентрикулярным дренажем, изолированные вентрикулостомии по Арендту и вентрикуло-перитонеальные шунтирования. Выбор варианта вмешательства определялся предполагаемым сроком персистирования ликвородинамических нарушений, результатом анализа ликвора, тяжестью внутрижелудочкового кровоизлияния при его наличии.

#### 4.6 Ранние и отдаленные последствия геморрагических осложнений

Даже при благоприятном течении ПГО с обратным развитием жизнеугрожающего состояния, стабилизации и компенсации состояния пациента как в раннем, так и отдаленном периоде после операции могут возникнуть последствия, патогенетически инициальным моментом развития которых было формирование кровоизлияния. Анализируя катamnестические данные пациентов из данной выборки, а также данные незапланированных повторных госпитализаций, нами определены основные виды и частота развития осложнений после формирования ВЧК в нейроонкологии (Таблица 36).

Таблица 36 – Распространенность осложнений и последствий ПГО по исследуемым группам и достоверность выявленных различий

Вид осложнения	Группа контроля	Группа с ПГО	p value
Формирование грубого резидуального неврологического дефицита	7,54%	17,72%	p<0,001
Эпилептические приступы	6,53%	5,49%	0,439
Экстракраниальные инфекционные осложнения (пневмонии, инфекции мочевыводящих путей)	0,75%	11,39%	0,041
Венозные тромбоэмболические осложнения	11,43%	18,14%	0,028
Поверхностные раневые инфекционные осложнения	0,75%	3,37%	p<0,001
Глубокие интракраниальные инфекционные осложнения (раневая ликворея, экста/интрадуральные абсцессы)	1,63%	2,11%	0,235
Неокклюзионная гидроцефалия	5,65%	4,64%	0,189
Нарушение сроков / отсутствие проведения адъювантного лечения (для злокачественных ОГМ)	16,4%	39,2%	p<0,001

Распространенность большинства видов отсроченных осложнений выше в группе с геморрагическими осложнениями. Различий не выявлено по частоте формирования эпилептического синдрома, глубоким интракраниальным инфекционным осложнениям и неокклюзионной гидроцефалии. Развитие эпилептических приступов в позднем послеоперационном периоде в первую очередь было ассоциировано с манифестацией структурной эпилепсии до оперативного вмешательства. В случае ПГО к указанному сроку происходила

полная резорбция кровоизлияния, которое не могло быть фактором раздражения мозговой коры. Отсутствие различий по частоте формирования раневой ликвореи, равно как и экстра-/интрадуральных абсцессов, вероятно, обусловлено неукоснительным соблюдением правил асептики, более частым проведением антибактериальной терапии в группе пациентов с ПГО и стандартным герметичным ушиванием / пластикой ТМО. Увеличение частоты развития нарушений ликвороциркуляции вследствие дизрезорбции не отмечено по причине преимущественно небольшого объема ВЧК, продуктов распада которого недостаточно для блокады арахноидальных грануляций.

Формирование грубого резидуального неврологического дефицита после резекции интракраниальных неоплазий не является редкостью. Однако в случае формирования ПГО тяжелые неврологические нарушения встречаются на 10% чаще. Ключевой вклад в полученной разнице обусловлен неврологическими исходами пациентов со значимыми ВЧК. Масс-эффект кровоизлияния, вторичная травма, обусловленная повторным хирургическим вмешательством, возможные вентиляционные нарушения сопряженные с системными ишемическими нарушениями в отделении реанимации, приводят к более частому поражению функционально значимых зон головного мозга. Обусловленное теми же причинами увеличение сроков вентиляции и нахождения в отделении интенсивной терапии приводят к истощению резервов гомеостаза, вследствие чего чаще развиваются экстракраниальные инфекционные осложнения. Сниженная двигательная активность пациентов с ПГО, увеличение сроков начала реабилитации в совокупности с нарушениями системного гемостаза, характерными для онкологических пациентов, приводят к высокой частоте венозных тромбоэмболических осложнений. Повторные хирургические вмешательства, сопряженные с дополнительной травматизацией краев послеоперационной раны, приводят к увеличению частоты поверхностных раневых инфекций. Интегральным показателем в хирургии злокачественных ОГМ, отражающим суммарный негативный эффект формирования ПГО, по нашему мнению, является нарушение сроков или отсутствие проведения адъювантного лечения. И если в группе

контроля нарушение сроков начала химиолучевой терапии отмечено только у каждого шестого пациента (16,4%), в группе с осложнениями этот показатель составил 39,2% ( $p<0,001$ ).

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что развитие ПГО имеет «двойное» негативное влияние на исходы лечения нейроонкологических пациентов. Первое связано с комплексом патогенетических процессов, обусловленных тяжестью кровоизлияния, и второе, которое обусловлено как комплексом дополнительных лечебных мероприятий, предпринятых в связи с осложненным течением госпитализации, так и более частой декомпенсацией сопутствующей патологии.

#### 4.7 Исходы лечения

Распределение среднестатистических значений исходов лечения пациентов отражено в таблице 37. Согласно нашим данным, в группе «значимых» ВЧК были получены достоверно худшие исходы в сравнении как с группой контроля, так и малых ВЧК. При этом среднее значение исхода по ШИГ в группе «значимых» ВЧК лишь незначительно превышает показатель глубокой инвалидизации.

Таблица 37 – Средние значения исходов лечения пациентов по шкале исходов Глазго

Группа пациентов	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	p value
Вся выборка	4,5 $\pm$ 0,8	5 (4-5)	-
Группа контроля	4,6 $\pm$ 0,7	5 (4-5)	$p<0,001$
«Малые» ВЧК	4,3 $\pm$ 0,9	5 (4-5)	
«Значимые» ВЧК	3,3 $\pm$ 1,4	4 (2-4)	

Наглядное представление о результатах лечения пациентов отображено на рисунке 36. Результаты повторных хирургических вмешательств являются неудовлетворительными, летальные исходы зафиксированы у каждого шестого пациента (16,4%) с данным типом осложнения. Безусловно, непосредственной причиной этих летальных исходов наряду с первичными церебральными являются

вторичные инфекционно-воспалительные, кардиальные, тромбоэмболические осложнения. Но именно первичное формирование ПГО, потребовавшее повторной операции с дополнительной травматизацией мозговых структур, увеличение длительности ИВЛ, сроков пребывания больных в АРО являлось исходной причиной тяжести состояния этих пациентов. Треть пациентов (31,1%) оставались с грубым неврологическим дефицитом и синдромами минимального сознания. Пациенты с хорошими перспективами на социально-трудовую адаптацию из групп исходов хорошего восстановления и умеренной инвалидизации составили лишь половину от исследуемых (52,5%). В группе малых кровоизлияний обращает внимание увеличение на 10% доли глубоко инвалидизированных пациентов за счет снижения примерно на ту же цифру пациентов с исходом хорошее восстановление. По остальным исходам различия не столь значимо выражены.

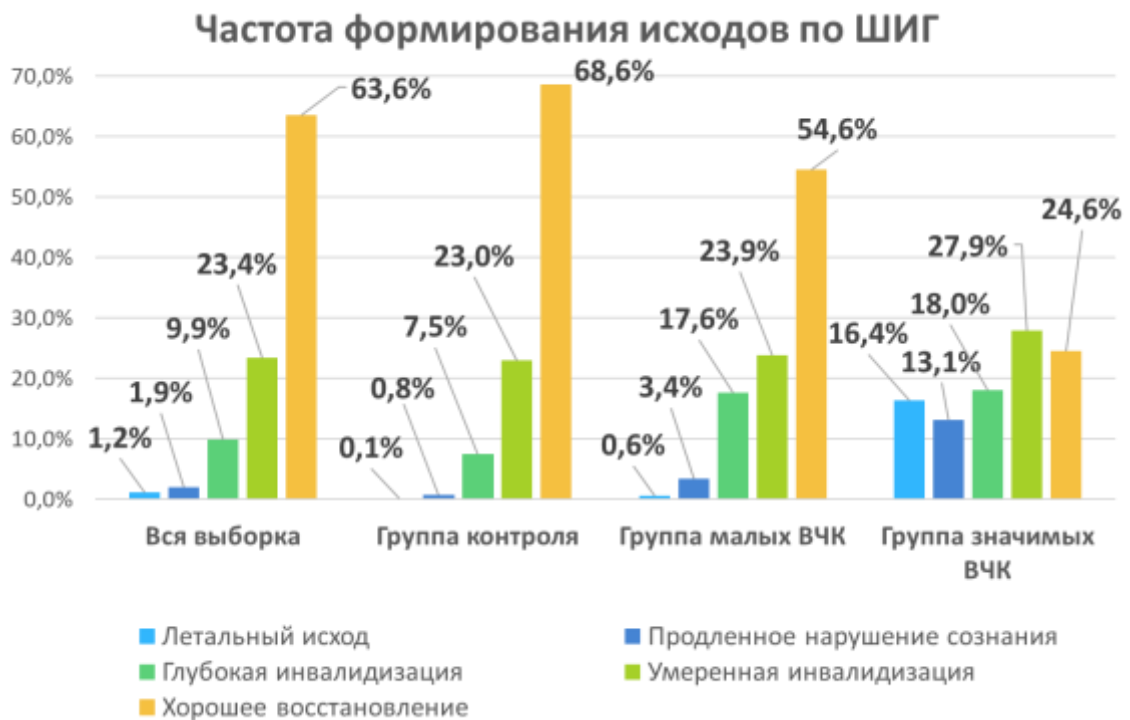


Рисунок 36 – Частота формирования исходов по шкале исходов Глазго среди исследуемых групп пациентов ( $p < 0,001$ )

Нами также был произведен анализ клинических параметров пациентов, которые могли бы быть использованы в прогнозировании худших исходов. Результаты корреляционного анализа отражены в таблице 38.

Таблица 38 – Корреляционный анализ исследованных параметров и исходов лечения

Клинические параметры	Все пациенты	Группа контроля	Группа «малых» ВЧК	Группа «значимых» ВЧК
Возраст	– 0,14	– 0,07	– 0,19	– 0,21*
Исходное значение по шкале Карновского	0,41	0,40	0,42	0,29
Исходный объем опухоли	–0,12	–0,08	–0,09*	0,07*
Объём кровоизлияния	–	–	– 0,29	–0,14*
Койко-дни АРО	–0,45	–0,34	–0,49	–0,66
Продолжительность ИВЛ	–0,35	–0,26	–0,33	–0,70
Койко-дни НХО	0,28	0,19	0,27	0,14
Продолжительность реоперации	–	–	–	–0,24*
Время от конца 1-ой операции до начала реоперации	–	–	–	0,03*
Время формирования ПГО				0,25*
Длительность пробуждения от наркоза после первичной операции	–0,25	–0,23	–0,29	–0,04*

Примечание: \* значения коэффициента корреляции Спирмена не достоверны,  $p \geq 0,05$

Взаимосвязи между исходами и возрастом пациента, исходным объемом опухоли выявлено не было. По всем группам пациентов отмечена умеренная положительная корреляционная связь между статусом по шкале Карновского и исходами лечения ( $\rho = 0,29-0,42$ ). Пациенты с более высоким исходным функциональным статусом имеют сравнительно лучшие исходы вне зависимости от формирования геморрагических осложнений. Обнаружена обратная корреляционная связь на границе слабой и умеренной ( $\rho = -0,29$ ) между объемами малых кровоизлияний и исходами лечения. Пациенты с меньшими ВЧК имеют сравнительно лучшие исходы, однако в группе значимых ВЧК такой взаимосвязи не обнаружено.

Продолжительность реоперации, время от конца 1-ой операции до начала реоперации, время формирования ПГО и длительность пробуждения от наркоза после первичной операции не были связаны с исходами лечения пациентов с геморрагическими осложнениями. Отсутствие корреляции между исходами лечения и временем от конца первичной операции до начала реоперации ( $\rho=0,03$ ), а также временем формирования ПГО свидетельствует о наличии потенциальной возможности терапевтического консервативного лечения осложнений при наличии

специализированной службы нейрореанимации. Негативные результаты по длительности пробуждения от наркоза после первичной операции в группе значимых ВЧК ( $\rho = -0,04^*$ ) и слабая корреляционная связь, полученная по другим группам, позволяют сделать вывод о том, что глубина наркоза и вариабельность введения препаратов анестезиологического пособия не влияют на исходы лечения пациентов.

Увеличение койко-дней, проведенных в стационарном отделении, по нашим данным, не было ассоциировано с лучшими исходами ( $\rho = 0,14-0,28$ ). Наибольшую ценность с точки зрения прогнозирования исходов лечения пациентов имели показатели продолжительности ИВЛ и нахождения в палатах АРО. Обнаружена устойчивая отрицательная взаимосвязь по всем группам, наиболее выраженная в группе значимых ВЧК, которая варьировалась от умеренной до границы заметной и высокой корреляционной связи ( $\rho = -0,26 - -0,70$ ). Согласно полученным данным, пациенты с ВЧК, длительность ИВЛ у которых составляла более 48 часов, имели неудовлетворительные исходы (по ШИГ 1-3 балла) в 72,0% случаев. Аналогичным образом пребывание в АРО более 7 суток ассоциировано с неудовлетворительными исходами у пациентов с кровоизлияниями в 73,1% случаев. Указанные результаты подтверждают высокую экономическую нагрузку на лечебные учреждения при лечении пациентов с ПГО (Таблица 39).

Таблица 39 – Средние значения параметров длительности ИВЛ и койко-дней в анестезиолого-реанимационном отделении и нейрохирургическом отделении по группам и достоверность различий

Показатель		Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	p value
1		2	3	4
1	Длительность ИВЛ, час			
	Вся выборка	27,1 $\pm$ 111,2	7,0 (5,0-9,0)	p<0,001
	Контроль	13,1 $\pm$ 46,5	6,0 (5,0-8,0)	
	Малые ВЧК	27,0 $\pm$ 87,1	7,0 (6,0-9,0)	
	Значимые ВЧК	210,6 $\pm$ 353,8	66,0 (30,0-247,0)	



Продолжение таблицы 39

1		2	3	4
2	Койко-дни АРО, сут			
	Вся выборка	2,7±6,2	1,0 (1,0-1,0)	
	Контроль	1,7±2,7	1,0 (1,0-1,0)	p<0,001
	Малые ВЧК	2,7±4,9	1,0 (1,0-2,0)	
	Значимые ВЧК	15,4±18,1	9,0(6,0-14,0)	
3	Койко-дни НХО, сут			
	Вся выборка	10,0±4,3	10,0 (9,0-11,0)	
	Контроль	10,3±2,5	10,0 (10,0-11,0)	p<0,001
	Малые ВЧК	9,4±3,4	10,0 (9,0-11,0)	
	Значимые ВЧК	7,6±13,7	5,0 (1,0-9,0)	

#### 4.8 Резюме

Всестороннее изучение параметров послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии позволило выделить их ключевые особенности.

Исходя из полученных данных о механизмах развития кровоизлияний можно сделать вывод о том, что несмотря на многочисленные общие, преимущественно конечные пути патогенеза, существует ряд уникальных звеньев инициальных стадий формирования ПГО. Среди указанных звеньев распространены те, которые обусловлены ограничениями хирургической техники, то есть по сути являющиеся ятрогенными. Таким образом, понимание хирургом того, что ПГО – это неоднородная по механизмам развития группа патологических состояний, абсолютно необходимо с точки зрения профилактики.

Результаты анализа клинической картины ПГО позволяют утверждать, что в условиях трудностей дифференцировки изменений очагового неврологического статуса на фоне хирургии ОГМ, первостепенная роль в своевременной диагностике кровоизлияний отводится оценке сроков пробуждения и динамическому контролю уровня сознания пациентов. Несмотря на наличие уникальных особенностей клинических проявлений, для послеоперационных кровоизлияний все же свойственны типичная классическая фазность клинического течения и дифференцировка по скорости манифестации. Разработанный алгоритм

компьютерно-томографического контроля благодаря высокой частоте исследований в группах риска и в критические периоды формирования ПГО, является результирующим решением, учитывающим с одной стороны специфику послеоперационных геморрагий, а с другой – стандарты нейроонкологической помощи.

Отдельной проблемой, потребовавшей освещения, в рамках диагностического контроля, стал вопрос неоднозначной интерпретации данных компьютерно-томографических исследований разными специалистами. Решением указанного вопроса стал поиск и разработка объективных радиологических критериев – показаний к ревизионным операциям. Наряду с широко распространенными волюметрическими параметрами нами предложен параметр абсолютной величины нарастания ВССС, который позволил учитывать специфику онкологических пациентов, находящихся в разной степени компенсации хронического дислокационного синдрома.

Разработка клинико-радиологических критериев – показаний к ревизионным операциям выявила проблему сложной группы пациентов с промежуточными значениями ключевых параметров уровня сознания и масс-эффекта. На основе анализа исходов лечения для данной группы пациентов доказано преимущество более агрессивной «хирургической» тактики ведения.

При выборе вариантов хирургической коррекции геморрагических осложнений наряду с классическими модальностями, такими как костно-пластическая и резекционная трепанации с эвакуацией геморрагий, проанализирован опыт применения декомпрессивных трепанаций. Количество декомпрессивных операций было недостаточным для того, чтобы определить место данному варианту лечения в онкологической практике, однако пациенты с вторично-геморрагическими осложнениями в хирургии внемозговых опухолей выглядят основным контингентом применения данной методики лечения.

В целом, негативные исходы лечения пациентов не выглядели неожиданными и в очередной раз подтвердили социальную значимость проблемы геморрагических осложнений. Попытки выявить предикторы

неудовлетворительных результатов лечения были безуспешны, достоверные корреляционные связи получены только для параметров длительности ИВЛ и нахождения в АРО, которые по сути являются не предикторами, а критериями, отражающими тяжесть уже сформировавшихся кровоизлияний.

И наконец, анализ катамнестических данных позволил сделать вывод о том, что распространенность большинства видов отсроченных осложнений достоверно выше в группе пациентов с геморрагическими осложнениями. Обнаруженное «двойное» негативное влияние на исходы лечения нейроонкологических пациентов дополнительно подчеркивает ведущую роль разработки профилактических мер в решении проблемы послеоперационных кровоизлияний.

## 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 (Олюшин В.Е. с соавт., 2006; Wen P.Y. et al., 2020; Dincer A. et al., 2023; Byun J., Kim J.H., 2023). Ряд потенциальных преимуществ остаются исключительными для открытой хирургии ОГМ. К числу указанных относятся получение достаточного количества материала для гистологической верификации, разрешение масс-эффекта, положительное воздействие на психическое состояние пациентов. С другой стороны, комбинированная хирургическая травма, которой по сути является оперативное вмешательство, неизбежно сопровождается формированием зоны структурного повреждения мозговой ткани, именуемой в литературе «операционной раной головного мозга» (Забродская Ю.М. и соавт., 2013). Комплекс патоморфологических изменений, возникающих в ходе раневого процесса как ответ на воздействие повреждающих факторов, становится причиной развития регионарных осложнений. Среди них наиболее высокими рисками инвалидизации и летальности сопровождается формирование геморрагических осложнений, которые требуют разработки специфического комплекса мер профилактики, ранней диагностики и унификации лечения (Kalfas I.H., Little J.R., 1988; Palmer J.D. et al., 1994; Lassen B. et al., 2011; Seifman M.A. et al., 2011; Kristensen E.K. et al., 2024).

Социальная значимость проблемы геморрагических осложнений в нейроонкологии ярко иллюстрируется имеющимися в литературе данными по заболеваемости и послеоперационной летальности на фоне послеоперационных кровоизлияний (Нечаева А.Ф., 2022). Частота ПГО в хирургии интракраниальных неоплазий составляет от 1,8 до 2,1%, из них летальный исход фиксировался в 12,5-35% случаев, а уровень инвалидизации пациентов составлял не менее 30% (Lassen B. et al. 2011; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al. 2019). Схожие результаты

получены и в данном исследовании: суммарная частота значимых кровоизлияний составила 1,81% (n=61), из них летальный исход отмечен в 16,4% случаев (n=10), а ранние результаты хирургии свидетельствовали о том, что 31,1% пациентов (n=19) к моменту выписки оставались с грубым неврологическим дефицитом и формирующимися синдромами минимального сознания. При подобных негативных исходах ревизионного лечения осложнений является очевидным, что улучшение результатов достижимо путем разработки профилактических мер, которые базируются на знании факторов риска ПГО (Seifman M.A. et al., 2011; Desai V.R. et al., 2016). Однако, прежде чем говорить о предикторах послеоперационных кровоизлияний, следует определиться с ключевыми дефинициями относительно проблемы геморрагических осложнений.

Большинство авторов в качестве кардинального признака, позволяющего характеризовать послеоперационное кровоизлияние как осложнение, считают потребность пациента в ревизионном оперативном вмешательстве (Шнякин П.Г. и соавт., 2021). Данный подход стал причиной того, что в подавляющем большинстве исследований был выполнен анализ факторов риска без учета малых консервативно пролеченных кровоизлияний (Seifman M.A. et al., 2011; Lassen B. et al., 2011; Desai V.R. et al., 2016; Lillemäe K. et al., 2017; Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al., 2019). В результате в указанных исследованиях были получены разрозненные и несистематизированные данные по влиянию отдельных уникальных факторов риска на формирование ПГО. Наряду с этим возникала ситуация, при которой пролеченные консервативно пациенты с ПГО не попадали в категорию осложнений, а, следовательно, не ухудшали статистические показатели лечебного учреждения (Laan M.t. et al., 2020). Подобный подход на наш взгляд является необъективным еще по ряду причин. Несмотря на то, что послеоперационные геморрагии малого объема в подавляющем большинстве случаев не вызывают явного неврологического дефицита, в настоящее время нет публикаций, в которых были бы изучены их потенциальные негативные клинические эффекты (Johnstad C. et al., 2024). С точки зрения отрицательного влияния на исходы лечения по данным нашего исследования доля «глубоко инвалидизированных» пациентов достоверно

выше на 10% в группе консервативно пролеченных ПГО в сравнении с контрольной группой (7,5% в группе контроля, 17,6% в группе «малых» ВЧК,  $p < 0,001$ ) за счет снижения примерно на ту же цифру пациентов с исходом «хорошее восстановление» (68,6% в группе контроля, 54,6% в группе «малых» ВЧК,  $p < 0,001$ ). Также имеются литературные данные о том, что экстравазационная кровь потенциально нейротоксична (Stokum J.A. et al., 2021), а степень кровоизлияния по Фишеру является известным прогностическим фактором субарахноидального кровоизлияния и связана с когнитивным исходом (Orbo M. et al., 2008). Таким образом, игнорирование группы малых кровоизлияний в исследованиях не только необоснованно с точки зрения исследования ФР ПГО, но и несет риски недооценки негативных эффектов на исходы лечения пациентов по причине развития данного типа осложнений. В связи с этим данные о реальной суммарной частоте геморрагических осложнений выглядят перспективными с точки зрения использования как показателя оценки качества оказания медицинской помощи (Шнякин П.Г. и соавт., 2023; Moghavem N. et al., 2016; Laan M.t. et al., 2020).

С целью преодоления вышеуказанных ограничений при проведении факторного анализа нами была предложена дифференцировка послеоперационных кровоизлияний в нейроонкологии на «значимые» и «малые». Термин «значимые» послеоперационные кровоизлияния предполагал наличие факта ревизионной операции с целью эвакуации геморрагий, обуславливающих клиническое ухудшение пациента. Термин «малые» послеоперационные кровоизлияния предполагал наличие геморрагий, не требующих ревизионной операции, проявляющихся негрубой клинической симптоматикой или протекающих бессимптомно. Для бессимптомных кровоизлияний на основе данных о патоморфологических компартментах операционной раны были установлены пороговые величины толщины и объема геморрагического компонента. В объемном выражении медианная величина малого паренхиматозного ВЧК составила 7,2 мл (IQR 4,6-12,3 мл), малого эпидурального ВЧК – 13,9 мл (IQR 5,9-22,8 мл). Указанный подход позволил расширить информацию по частоте формирования геморрагических осложнений. Нами были получены первые, ориентировочные для дальнейших

сравнительных исследований, цифры суммарной частоты ПГО и малых кровоизлияний, которые составили 7,04% (n=237) и 5,23% (n=176) соответственно.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, наиболее рациональным нам представляется следующее максимально «широкое» определение термина ПГО. Послеоперационное геморрагическое осложнение в нейроонкологии – это одиночное или множественное внутричерепное кровоизлияние, протекающее бессимптомно или обуславливающее клиническое ухудшение пациента, при котором, по данным контрольной нейровизуализации, в ложе удаленной опухоли и/или проекции трепанационного окна, а в редких случаях – внепроекционно, имеется геморрагический компонент, превышающий по объему установленные пороговые значения, отражающие суммарную величину компартментов гемостаза операционной раны.

Внедрение определения и критериев понятия «малых» послеоперационных кровоизлияний позволило значительно повысить репрезентативность выборки и получить достаточное количество ковариат для многомерного логистического регрессионного анализа факторов риска.

Многие факторы риска и рекомендации по поводу послеоперационных геморрагических осложнений кажутся интуитивно понятными и уже являются частью повседневной практики большинства нейрохирургических отделений, не имея при этом достоверной доказательной базы или же данные об их влиянии варьируются от исследования к исследованию (Seifman M.A. et al., 2011). Одна из первых попыток систематизации ФР ПГО была предпринята в монографии Шнякина П.Г. и соавт. «Осложнения операций на головном мозге» 2021 года. Авторы разделили ФР послеоперационных ВЧК на: «основные» (поддерживаемые большинством авторов) и «дополнительные» (поддерживаемые не всеми авторами) пред-/интра-/и послеоперационные (Шнякин П.Г. и соавт., 2021). На наш взгляд подобный метод избыточно акцентирует внимание на строгих временных рамках воздействия ФР в ходе лечения пациентов. Это не совсем корректно, поскольку влияние некоторых ФР невозможно ограничить определенным временным интервалом. К примеру, артериальная гипертензия как фактор риска ПГО имеет

значение на всех этапах лечения, а эпизоды гемотрансфузии возможны как в интраоперационном периоде, так и послеоперационном (Basali A. et al., 2000; Mazerand E. et al., 2019; Perez C.A. et al., 2020). Одновременно с этим в одну группу попадают разнородные, не связанные между собой предикторы кровоизлияний. В результате не формируется целостная картина многочисленных причинно-следственных связей, которая лежит в основе формирования ПГО. С целью коррекции вышеупомянутых недостатков, в данном исследовании была разработана клиничко-патогенетическая классификация потенциальных ФР ПГО. Она включала следующие 7 групп предикторов кровоизлияний: демографические и поведенческие, общеклинические, соматически-обусловленные, опухоль-ассоциированные, анестезиологические, хирургические и лабораторные. Применение данной классификации позволило распределить и систематизировать имеющиеся данные и в дальнейшем будет способствовать повышению качества сравнительного анализа перспективных исследований по данной проблематике.

Детальный разбор стандартных для подобных исследований демографических и поведенческих, общеклинических, соматически-обусловленных, анестезиологических и лабораторных ФР произведен в соответствующей главе. Итогом факторного анализа стали следующие разработанные положения.

Во-первых, по результатам исследования не было выявлено уникального предиктора формирования кровоизлияний. Формирование ПГО в нейроонкологии является мультифакториально обусловленным процессом. Прогностическая модель паренхиматозных кровоизлияний, которая учитывала 43,0% факторов, влияющих на исход, и характеризовалась показателями чувствительности – 85,2%, а специфичности – 70,5% включала 8 факторов риска разной степени значимости. По аналогии прогностическая модель эпидуральных кровоизлияний, которая учитывала 48,0% факторов, влияющих на исход, и характеризовалась показателями чувствительности – 90,7%, а специфичности – 72,1% включала 9 факторов риска разной степени значимости.

Во-вторых, было установлено, что проведение медикаментозной профилактики ВТЭО в раннем послеоперационном периоде не оказывает влияния



на риски формирования послеоперационных кровоизлияний. Данное утверждение актуально как для паренхиматозных ВЧК ( $p=0,064$ ), так и эпидуральных ВЧК ( $p=0,273$ ). Аналогичные данные получены и при сравнительном анализе как по времени старта терапии антикоагулянтами ( $p=0,515$ ), так и по типу используемого препарата ( $p=0,549$ ). Результат не выглядит удивительным, если учесть тот факт, что 73,8 % послеоперационных ВЧК ( $n=45$ ), потребовавших хирургической коррекции, в данном исследовании сформировались в первые 24 часа после оперативного вмешательства, то есть еще до самого раннего срока введения первой дозы антикоагулянтов. По нашему мнению, влияние данного фактора на формирование ПГО в мировой литературе переоценено (Бервицкий А.В. и соавт., 2021; Hamilton M.G. et al., 2011; Wang X. et al., 2021).

И наконец, изучение опухоль-ассоциированных и хирургических ФР, на которых был сделан акцент данного исследования, позволило сделать следующий вывод. Оперативные вмешательства, предполагающие грубое нарушение естественного направления хода анатомических структур (конфигурации борозд и извилин, хода артериальных стволов и дренажного сброса венозной сети), сопровождаются увеличением рисков паренхиматозных кровоизлияний.

Примечательно, что выявлены как ятрогенные, так и естественные факторы, способствующие выполнению оперативных вмешательств с большей хирургической агрессией. Ятрогенными статистически доказанными причинами были: выполнение транскортикального микрохирургического удаления в противоположность транссулькарному (ОШ=2,009 [1,467-2,752], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), выбор анатомически менее обоснованного доступа – резекционные микрохирургические подходы при наличии альтернативных коридоров к патологическому процессу через естественные анатомические щели (ОШ=2,808 [2,052-3,843], ДИ 95%,  $p<0,001$ ). Список естественных причин, указывающих на правомочность сделанного вывода, включал следующие ФР: «опорожнение опухолевых и перитуморозных кист» (ОШ=2,879 [1,829-4,534], ДИ 95%,  $p<0,001$ ), «мультифокальный характер роста» для группы супратенториальных внутримозговых ОГМ (ОШ=2,154 [1,039-4,468], ДИ 95%,  $p=0,036$ ). Доказанное

влияние указанных ФР на формирование ПГО означает необходимость выбора менее травматичных доступов, максимальное использование естественных микрохирургических коридоров, минимальную тракцию анатомических структур.

При освещении факторов риска ПГО в нейроонкологии невозможно оставить без детального рассмотрения «краеугольный камень» проблемы геморрагических осложнений – радикальность резекции. Это едва ли не единственный селективный ключевой фактор риска в хирургии ОГМ, по влиянию которого в научной среде имеется консенсус (Маряшев С.А. и соавт., 2022; Brokinkel B. et al., 2018; Winther RR et al., 2022; Zhang Y. et al., 2022). Детальное изучение данного вопроса позволило нам дополнить данные по воздействию радикальности оперативных вмешательств на ассоциированные с ними ПГО. Степень радикальности при отсутствии тотального удаления вне зависимости от объема остаточной опухолевой ткани не имеет значения с точки зрения увеличения рисков ПГО ( $p < 0,001$ ). Нерадикальное удаление не влияет на риски ПГО в хирургии внемозговых ОГМ ( $p = 0,770$ ), а в группе внутримозговых ОГМ увеличивает риски паренхиматозных ВЧК в 9,3 раза (ОШ=9,292 [4,912-17,579], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ). 5-АЛК индуцированная резекция – единственный тип интраоперационной навигации, который снижает риски паренхиматозных кровоизлияний в хирургии внутримозговых неоплазий (ОШ=4,224 [1,876-9,510], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ). При заведомо невозможной радикальной резекции ОГМ следует предусмотреть применение современных активных топических гемостатиков – фибрин-тромбиновых пен (ОШ=3,599 [1,548-8,368], ДИ 95%,  $p = 0,002$ ).

Также обнаружен ряд хирургических аспектов, увеличивающих риски эпидуральных ВЧК. Повышенная настороженность в отношении данного типа осложнений должна присутствовать в следующих клинических ситуациях: при операциях с обширной резекцией костных структур основания (ОШ=3,119 [1,455-6,686], ДИ 95%,  $p = 0,002$ ), при быстрой интраоперационной эвакуации больших объемов ликвора (ОШ=2,862 [1,503-5,449], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ) и люмбальном дренировании (ОШ=3,878 [1,990-7,558], ДИ 95%,  $p < 0,001$ ), при выполнении сложных многокомпонентных пластик ТМО (ОШ=2,594 [1,055-6,381], ДИ 95%,

$p=0,031$ ), при несоблюдении рекомендаций по наложению фиксирующих ТМО швов. Кроме неукоснительного соблюдения выполнения механических стандартных средств профилактики эпидуральных кровоизлияний, доказана профилактическая роль клеевых гемостатических композиций, таких как фибриновые клеи с функцией распыления ( $ОШ=2,548$  [1,002-6,477], ДИ 95%,  $p=0,042$ ).

Итогом факторного анализа стала разработка методик расчета риска паренхиматозных и эпидуральных кровоизлияний, которые удобны для применения в реальной клинической практике и позволят в перспективе разрабатывать персонифицированные стратегии лечения пациентов с учетом индивидуальных рисков геморрагических осложнений.

Тщательный анализ интраоперационной картины ревизионных операций, данных нейровизуализации и протоколов оперативных вмешательств позволил разработать топографо-анатомическую классификацию послеоперационных кровоизлияний, описать особенности клинического течения, установить алгоритм компьютерно-томографического контроля.

Данные по механизмам возникновения и развития послеоперационных кровоизлияний носят ограниченный характер. В большинстве работ авторы игнорируют публикацию информации об источниках формирования кровоизлияний. Причина отсутствия подобных данных в исследованиях заключается в том, что они основаны на ретроспективном изучении национальных реестров здравоохранения, которые содержат преимущественно информацию, необходимую для расчета эпидемиологических показателей (Lassen B. et al., 2011; Solheim O. et al., 2012; Trinh V. et al., 2015; De la Garza-Ramos R. et al., 2016; Algattas H. et al., Zheng Y. et al., 2023). Другой тип публикаций по данной проблематике – серии клинических наблюдений, характеризующихся включением в исследование кровоизлияний с единым механизмом патогенеза, но не охватывающие всего разнообразия этиологических факторов геморрагических осложнений (Betka J. et al., 2014; Nagasaki H. et al., 2016; Zrinzo L. et al., 2012; Xu, T. et al., 2020).

Стандартные классификационные принципы в отношении патогенеза ПГО были неприменимы, поскольку в процессе резекции любых интракраниальных неоплазий происходит ряд изменений анатомо-топографических взаимоотношений интрадурального содержимого. Также несмотря на единые конечные звенья патогенетических цепей, этиопатогенез геморрагических осложнений разнообразен и имеет ряд уникальных особенностей. Дифференцировка и унификация имеющихся данных позволила нам разработать классификацию послеоперационных геморрагий по локализационному признаку с учетом хирургических особенностей и механизмов формирования геморрагий с выделением групп паренхиматозных и условно-паренхиматозных, эпидуральных, смешанных и внепроекциионных кровоизлияний.

Описание клинической картины в исследованиях является максимально нечетким и неразвернутым. Большинство авторов в описании показаний к ревизионным операциям используют термин «клинико-неврологическое ухудшение» без указания его критериев (Kageji T. et al., 2017; Wang C. et al. 2019, Johnstad C. et al., 2024). Безусловно, дифференцировка причин изменений очагового неврологического статуса по объективным причинам после резекционных операций затруднена (Zetterling M. et al., 2020). А разные сроки постнаркозной депрессии у пациентов могут влиять на сроки восстановления сознания (Lin H.T. et al., 2023). И все же детальное изучение клинического течения с выделением фаз «первичного восстановления сознания и экстубации», «светлого» промежутка, «стабилизации или клинической декомпенсации», «клинического выздоровления или отдаленных последствий», а также оценка плотности событий с отражением пиков частоты формирования ПГО в раннем послеоперационном периоде позволили разделить ПГО по темпам на: острейшие, острые, отсроченные и хронические.

Анализ сроков формирования ПГО позволил определить наиболее опасные с точки зрения данного вида осложнений периоды. В течение первых 6 часов значимые ПГО формируются только у каждого 7-го пациента в 14,8% случаев, в

течение первых 24 часов в 73,8% случаев, в срок от 24 часов до 10 суток после хирургического вмешательства еще в  $\frac{1}{4}$  случаев (23,0%).

Лечение и визуализационные исследования пациентов после плановых нейрохирургических краниальных вмешательств сильно различаются в разных учреждениях (Vassilouthis J. et al., 1999; Royse C.F. et al., 2010). В исследовании Freyschlag et al. (2019), которое позиционируется авторами как первое крупное когортное исследование рутинной послеоперационной КТ после плановой краниотомии, было высказано радикальное суждение о нецелесообразности выполнения стандартного для большинства учреждений КТ-исследования через 1 сутки после оперативного вмешательства. Среди причин авторы указали: обязательное наличие клинических проявлений при формировании значимых ПГО, позволяющее выполнять КТ-исследование строго при неврологическом ухудшении; повышение лучевой нагрузки на пациентов; ограничения детекции перифокальных зон ишемии и оценки степени резекции опухоли на КТ. Авторы рекомендуют рутинное выполнение МРТ в течение 48 часов после операции (Freyschlag C.F. et al., 2019). В противоположность заключению указанного исследования, по результатам нашей работы были получены иные выводы.

Наличие группы пациентов с «Острейшими ПГО», которые имели сроки манифестации до 6 часов после оперативного вмешательства, диктовало необходимость в ряде случаев выполнения сверххранного томографического исследования. Показаниями к нему стали: интраоперационные трудности с достижением удовлетворительного гемостаза и нарушения пробуждения пациентов от общей анестезии. Выявленная когорта пациентов с «острым» темпом клинического течения осложнений потребовала в ряде случаев диагностической верификации ВЧК в срок от 7 часов до 1 суток после оперативного вмешательства. Несмотря на то, что в данный период становилось возможным производить динамическую оценку изменений неврологического статуса, исходя из полученных результатов об отсутствии достоверных различий по группам в частоте и выраженности проявления неврологической симптоматики, мы не можем использовать эти показатели в качестве надежных клинических индикаторов

формирования ПГО. Обнаруженные в исследовании корреляционные связи между ухудшением уровня сознания после экстубации по ШКГ на 2 балла и «высокой» оценкой рисков согласно разработанным таблицам рисков ПГО с одной стороны и формированием ПГО с другой стороны, стали показаниями к выполнению раннего томографического контроля. Следующим этап диагностического алгоритма стало МРТ-исследование с контрастированием в течение 24–72 часов, которое закреплено в Клинических рекомендациях и выполняется рутинно при отсутствии противопоказаний. И, наконец, группа пациентов из 3-го пика частоты формирования ПГО, а также пациенты с исходно малыми и пограничными ВЧК, которым было необходимо исключение явления экспансии кровоизлияний, обуславливали необходимость выполнения отсроченного динамического КТ-исследования в срок с 4 по 10 сутки после операции. При применении подобного подхода, своевременный охват пациентов с геморрагическими осложнениями составил 96,7% ( $p=0,028$ ). Также данный алгоритм соответствует рекомендациям по оценке радикальности после оперативного удаления ОГМ и теоретически является оптимальным с точки зрения верификации постоперационных ишемических нарушений и блокады ликвороциркуляции.

Еще одной проблемой в рамках данного исследования, решение которой позволило бы снизить вероятность субъективных суждений в отношении тактики ведения пациентов с ПГО, являлся поиск объективных параметров, которые могли бы быть использованы в качестве критериев и показаний к ревизионным операциям. Традиционно к таковым относятся волюметрические параметры кровоизлияний. Не касаясь частностей, критические объемы ВЧК в данном исследовании весьма схожи с классификацией гематом травматического генеза по объемам (Лихтерман Л.Б., 2014). Предложена градация паренхиматозных и эпидуральных послеоперационных ВЧК по объему на «малые», «пограничные» и «значимые».

Интерес представляли также оценка и интерпретация параметров хронического дислокационного синдрома у пациентов с ОГМ. В работе Missori et al. (2022) на основе анализа крупной клинической серии пациентов ( $n=473$ ) с

разнообразной нейрохирургической патологией отмечено, что большая величина параметров дислокационного синдрома не является предиктором худших функциональных исходов у пациентов с ОГМ. С другой стороны, в том же исследовании доказана прогностическая значимость большей исходной ВССС с целью прогнозирования худших исходов лечения у пациентов с спонтанными внутримозговыми геморрагиями (Missori P. et al., 2022). Подобным образом в нашем исследовании исследована взаимосвязь соотношения исходной ВССС и послеоперационной ВССС, которая позволила бы учитывать при выборе терапевтического подхода фоновый уровень дислокационного процесса. Результатом стало получение статистически достоверных величин, которые являются пределом увеличения ВССС для пациентов с ПГО, превышение которого являлось критерием в пользу ревизионной хирургии

Резюмируя данные волюметрического анализа и параметров дислокационного синдрома, логически обоснованной результатами исследования, тем не менее статистически не подтвержденной, выглядит следующая закономерность: «преимущества, полученные в результате формирования дополнительного интракраниального резервного пространства после удаления патологической ткани опухоли, нивелируются комплексом патофизиологических реакций, возникающих в результате хирургической травмы головного мозга».

Указанные выше объективные параметры и специфические особенности ВЧК после хирургии интракраниальных неоплазий легли в основу показаний к консервативному ведению и ревизионному хирургическому лечению, не отраженных в мировой литературе. Обозначены принципиальные тактические схемы лечения пациентов с ПГО: консервативное ведение, первично консервативное «выжидательное» лечение с отсроченной операцией и раннее ревизионное хирургическое лечение. Для наиболее сложной группы пациентов с промежуточными значениями ключевых параметров уровня сознания, масс-эффекта и ассоциированных нарушений доказано преимущество «стратегии раннего ревизионного лечения» ( $p=0,045$ ). Появление у пациентов признаков

клинической декомпенсации достоверно коррелировало с худшими прогнозами (тест Спирмена,  $Rho = 0,66$  при  $p < 0,05$ , заметная прямая корреляционная связь).

Вопрос выбора вариантов хирургического лечения кровоизлияний также не затронут в исследованиях по ПГО. Информация в мировой литературе последнего десятилетия относительно применяемых хирургических техник эвакуации кровоизлияний иного генеза посвящена преимущественно развитию эндоскопического лечения и применению методик декомпрессивных краниэктомий (Шестериков Я.А. и соавт., 2018; Zhang S. et al., 2017; Avanali R. et al., 2019; Badea R. et al., 2020). Если применение эндоскопии *a priori* нецелесообразно по причине наличия открытого хирургического лечения в анамнезе в данном исследовании, то выполнение жизнеспасующих декомпрессивных трепанаций выглядит перспективной методикой последней линии терапии при ПГО. Описаны серии клинических наблюдений выполнения ДТЧ при спонтанных массивных внутримозговых кровоизлияниях и в хирургическом лечении венозных инфарктов, что по своей сути эквивалентно первично-геморрагическим и вторично-геморрагическим паренхиматозным ВЧК согласно патогенетической классификации ПГО (Ayling O.G.S et al., 2018; Clavijo A. et al., 2019; Gildersleeve K.L. et al., 2019).

В нашем исследовании наряду с хорошо изученными классическими модальностями хирургических ревизионных операций, такими как костно-пластическая или резекционная трепанация с эвакуацией кровоизлияния, также получены результаты по применению ДТЧ без / с эвакуацией кровоизлияний. Малое число клинических наблюдений пациентов, которым выполнена ДТЧ ( $n=9$ ) не позволило сделать статистически достоверные выводы. Однако установлено, что группа пациентов со вторично-геморрагическими осложнениями после удаления внемозговых ОГМ, является основным перспективным контингентом пациентов в отношении применения хирургической декомпрессии.

Из ожидаемых результатов статистически подтверждено, что пациенты, которым выполнены декомпрессивные или резекционные трепанации, имели достоверно худший уровень сознания на момент принятия решения о ревизионной



операции, чем пациенты, которым выполнена костно-пластическая трепанация (Медиана ШКГ 9 и 12 баллов соответственно при  $p=0,005$ ). К сожалению, достоверные различия не были найдены по группам хирургического лечения в отношении объемов ВЧК и исходной ВССС, которые теоретически могли бы стать вспомогательными критериями для определения типа ревизионного вмешательства ( $p=0,673$  и  $p=0,287$  соответственно).

Даже при благоприятном течении ПГО с обратным развитием жизнеугрожающего состояния, стабилизации и компенсации состояния пациента в раннем и отдаленном периодах после операции могут возникнуть последствия, патогенетически инициальным моментом развития которых было формирование кровоизлияния. В данном исследовании найдены достоверные различия с более высокой частотой следующих последствий у пациентов с ПГО: формирование грубого резидуального неврологического дефицита (группа контроля – 7,54%, группа с ПГО – 17,72%,  $p<0,001$ ), развитие экстракраниальных инфекционных осложнений (группа контроля – 0,75%, группа с ПГО – 11,39%,  $p=0,041$ ), возникновение ВТЭО (группа контроля – 11,43%, группа с ПГО – 18,14%,  $p=0,028$ ) и поверхностных раневых инфекций (группа контроля – 0,75%, группа с ПГО – 3,37%,  $p<0,001$ ). Интегральным показателем в хирургии злокачественных ОГМ, отражающим суммарный негативный эффект формирования ПГО, по нашему мнению, является нарушение сроков или отсутствие проведения адъювантного лечения. И если в группе контроля нарушение сроков начала химиолучевой терапии отмечено только у каждого шестого пациента, в группе с осложнениями этот показатель составил 39,2% (группа контроля – 16,4%, группа с ПГО – 39,2%,  $p<0,001$ ). На основе полученных данных о последствиях формирования послеоперационных ВЧК можно сделать вывод о том, что развитие ПГО имеет «двойное» негативное влияние на исходы лечения нейроонкологических пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. 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, учитывающих 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 адъювантного 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 периоперационной 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 геморрагических осложнений, который развивался по пути увеличения селективности работ от нейрохирургии в целом до нейроонкологии, а также с учетом данных нашего исследования по разнообразию клинико-патогенетических вариантов послеоперационных геморрагических осложнений в хирургии интракраниальных неоплазий, выглядит целесообразным дальнейшее усиление дифференцировки по нозологическим формам в будущих исследованиях. Также необходимо прицельное всестороннее изучение факторов трансформации малых кровоизлияний в значимые. С учетом развития и внедрения молекулярно-генетических исследований опухолей головного мозга выглядит перспективным поиск мутаций, которые могли бы являться предикторами высокого риска формирования послеоперационных геморрагических осложнений.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

АД – артериальное давление

АРО – анестезиолого-реанимационное отделение

ВИ – венозный инфаркт

ВИГТ – венозный инфаркт с геморрагической трансформацией

ВСС – верхний сагиттальный синус

ВССС – величина смещения срединных структур

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВЧД – внутричерепное давление

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДТЧ – декомпрессивная трепанация черепа

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОГМ – опухоли головного мозга

ОШ – отношение шансов

ПГО – послеоперационные геморрагические осложнения

СД – сахарный диабет

ТМО – твердая мозговая оболочка

ФР – фактор риска

ШИГ – шкала исходов Глазго

ЭДГ – эпидуральная гематома

SUBEX – субтенториальные внемозговые опухоли

SUBIN – субтенториальные внутримозговые опухоли

SUPRAEX – супратенториальные внемозговые опухоли

SUPRAIN – супратенториальные внутримозговые опухоли

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга / К.К. Куканов, М.М. Тастанбеков, Б.И. Сафаров [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 37-46.
2. Бунак, В.В. Периодизация постнатального развития человека / В.В. Бунак // Материалы VII Всесоюзной конференция по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии. АПН СССР. – М., 1965.
3. Двойная антиагрегантная терапия после установки интракраниальных стентов при аневризмах сосудов головного мозга / Е.М. Вязгина, Н.Е. Иванова, А.Ю. Иванов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 8-14.
4. Декомпрессивная трепанация черепа при супратенториальных гипертензивных внутримозговых гематомах / В.Г. Дашьян, В.А. Хамурзов, Е.А. Сосновский [и др.] // Нейрохирургия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 66-76.
5. Дрягина, Н.В. Изменения в свертывающей и фибринолитической системах во время нейрохирургических операций / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Р.В. Назаров // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 25-30.
6. Забродская, Ю.М. Введение в патологию оперированного мозга / Ю.М. Забродская, Ю.А. Медведев, В.Г. Нездоровина. – СПб: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Минздравсоцразвития России: Человек и его здоровье, 2013. – 189с.
7. Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика / А.А. Потапов, С.А. Чобулов, П.В. Никитин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 6. – С. 21-34.

8. Клинические рекомендации " опухоли центральной нервной системы" от 20 "декабря" 2019г. Научный совет Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – 76с.
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических субдуральных гематом. Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. – М., 2015. – 49 с.
10. Ковалев, Г.И. Применение биохимической навигации с 5-АЛК в хирургии опухолей головного мозга различных гистологических типов / Г.И. Ковалев, В.Э. Кочарян, Г.Г. Музлаев // Инновационная медицина Кубани. – 2016. – № 2. – С. 51-58.
11. Кровопотеря в хирургии опухолей головного мозга у детей грудного возраста / К.Б. Матуев, С.К. Горелышев, А.Ю. Лубнин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77, № 4. – С. 3-15.
12. Лихтерман, Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение / Л.Б. Лихтерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 488 с.
13. Лубнин, А.Ю. Применение VII активированного рекомбинантного фактора в нейрохирургии / А.Ю. Лубнин // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 2. – С. 112-119.
14. Методические рекомендации. Департамент здравоохранения города Москвы. "Кровесберегающие технологии в нейрохирургии" от 29.05.2020 № 55 // Экспертный совет по науке Департамента здравоохранения города Москвы. - 2020. - № 7. – 45с.
15. Нарушение мозгового кровообращения при опухолях головного мозга / О.Н. Древаль, В.А. Лазарев, Р.С. Джинджихадзе, М.М. Рузикулов // Нейрохирургия. – 2013. – № 2. – С. 98-101.
16. Нейрохирургическое вмешательство у пациента, находящегося на двойной дезагрегантной терапии. Описание случая и обзор литературы / А.Ю. Лубнин, В.В. Карнаухов, А.В. Мошкин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 3. – С. 91-98.



17. Нечаева, А.Ф. Предикторы осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа: автореф. ... канд. мед. наук / Нечаева А.Ф. – СПб, 2022. – 22 с.
18. Общие вопросы осложнений и ошибок в нейрохирургии: монография / П.Г. Шнякин, А.В. Ботов, П.Г. Руденко [и др.]. – Красноярск: Версо, 2023. – 190 с.
19. Олюшин, В.Е. Синдром сдавления и дислокации головного мозга при опухолевом поражении / В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин, Б.И. Сафаров // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 113-116.
20. Осложнения операций на головном мозге: монография / П.Г. Шнякин, Д.А. Рзаев, П.Г. Руденко [и др.]. – Красноярск: Версо, 2020. – 314 с.
21. Продленное нарушение сознания – новое понятие в оценке нарушений сознания у пациентов ОРИТ. Междисциплинарный консенсус / А.А. Белкин, Н.А. Супонева, И.А. Вознюк [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – Т. 2. – С. 7-16.
22. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е.И. Селиверстов, К.В. Лобастов, Е.А. Илюхин [и др.] // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 152–296.
23. Радикальность удаления новообразований боковых желудочков и факторы риска послеоперационных геморрагических осложнений / С.А. Маряшев, Г.В. Данилов, Ю.В. Струнина [и соавт.] // Нейрохирургия. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 32-45.
24. Результаты открытого и эндоскопического удаления гипертензивных внутримозговых гематом / Я.А. Шестериков, К.Г. Петросян, Е.Н. Пospelов [и др.] // Нейрохирургия. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 50-57.
25. Результаты раннего назначения низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после удаления опухолей головного мозга / А.В. Бервицкий, В.Э. Гужин, Г.И. Мойсак [и др.] // Нейрохирургия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 30-38.
26. Риски двойной дезагрегантной терапии, применяемой в нейрохирургической практике / Л.В. Рожченко, А.Ю. Иванов, С.А. Горощенко [и др.]

др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2016. – Т. 8, № 5. – С. 104-105.

27. Роль факторов риска при хирургическом лечении геморрагического инсульта / В.Г. Дашьян, И.М. Годков, В.А. Хамурзов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 31-41.

28. Тиглиев, Г.С. Внутречерепные менингиомы / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, А.Н. Кондратьев. – СПб.: Издательство РНХИ им. А.Л. Поленова, 2001. – 555с.

29. Тромбоземболия легочной артерии у пациентов нейрохирургического профиля / А.И. Баранич, А.А. Сычев, И.А. Савин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 3. — С. 74-82.

30. Тяжелые послеоперационные интракраниальные геморрагические осложнения у нейрохирургического больного с не диагностированной до операции болезнью Виллебранда (клиническое наблюдение и обзор литературы) / А.Ю. Лубнин, А.Н. Коновалов, Н.В. Ласунин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 3. — С. 56-65.

31. Хирургия геморрагического инсульта / В.В. Крылов, В.Г. Дашьян, А.С. Буров, С.С. Петриков. – М.: Медицина, 2012. – 336 с.

32. A new classification of complications in neurosurgery / F.A. Landriel Ibañez, S. Hem, P. Ajler [et al.] // World neurosurgery. – 2011. – Vol. 75, № 5-6. – P. 709-715.

33. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors / M.B. Streiff, X. Ye, T.S. Kickler [et al.] // Journal of neuro-oncology. – 2015. – Vol. 124, № 2. – P. 299-305.

34. A Rare Case of Giant Solid Hemangioblastoma Accompanied with Hemophilia Type A / M. Ujihara, Y. Maki, M. Chin [et al.] // NMC case report journal. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 95-97.

35. Abbott, W.M. The effectiveness and mechanism of collagen-induced topical hemostasis / W.M. Abbott, W.G. Austen // *Surgery*. – 1975. – Vol. 78, № 6. – P. 723-729.
36. Acute intracranial hypertension management in metastatic brain tumor: A French national survey / E. Mazerand, C. Gallet, J. Pallud [et al.] // *Neurochirurgie*. – 2019. – Vol. 65, № 6. – P. 348-356.
37. Adverse events in neurosurgery: a comprehensive single-center analysis of a prospectively compiled database / P. Dao Trong, A. Olivares, A. El Damaty [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2023. – Vol. 165, № 3. – P. 585-593.
38. Agrawal, D. Postoperative cerebral venous infarction / D. Agrawal, V. Naik // *Journal of pediatric neurosciences*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 5-8.
39. Algattas, H. Risk of Reoperation for Hemorrhage in Patients After Craniotomy / H. Algattas, K.T. Kimmell, G.E. Vates // *World neurosurgery*. – 2016. – Vol. 87. – P. 531-539.
40. Ali, Z. Blood transfusion practices in neuroanaesthesia / Z. Ali, N. Hassan, S. Syed // *Indian journal of anaesthesia*. – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 622-628.
41. Al-Mefty, O. The dangerous veins / O. Al-Mefty, A.S. Krift. – In: Hakuba A., (ed.). *Surgery of the intracranial venous system*, Berlin: Springer, 1996. – P. 338–345.
42. Analysis of the common complications and recurrence-related factors of superior parasagittal sinus meningioma / W.W. Chen, Y. Wang, Y.C. Hu [et al.] // *Frontiers in surgery*. – 2023. – Vol. 9, № 1023021.
43. Angiogenetic Factors in Chronic Subdural Hematoma Development / A. Petrov, A. Ivanov, N. Dryagina [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 2787.
44. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion / D.A. Henry, P.A. Carless, A.J. Moxey [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2011. – Vol. 1:CD001886.
45. Arand, A.G. Intraoperative chemical hemostasis in neurosurgery / A.G. Arand, R. Sawaya // *Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 18. – P. 223–233.

46. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia / P. Albaladejo, T. Geeraerts, F. Francis [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2004. – Vol. 99, № 2. – P. 440-443.
47. Association Between Blood Glucose and Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Zheng, Z. Yu, L. Ma [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 114. – P. e756-e765.
48. Barker, F.G. 2nd. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1988 to 2000: the effect of provider caseload and centralization of care / F.G. Barker 2nd., W.J. Curry, B.S. Carter // *Neuro-oncology*. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 49-63.
49. Bar-Natan, M. Management of Intraoperative Coagulopathy / M. Bar-Natan, K.B. Hymes // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 557-565.
50. Basali, A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy / A. Basali, E.J. Mascha, I. Kalfas, A. Schubert // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 93, №1. – P. 48-54.
51. Bilateral extradural haematoma after acute ventricular over-drainage / P.R. Louzada, P.R. Requejo, M.V. Barroso [et al.] // *Brain injury*. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 95-100.
52. Borkar, S.A. Remote site intracranial haemorrhage: a clinical series of five patients with review of literature / S.A. Borkar, G. Lakshmiprasad, B.S. Sharma, A.K. Mahapatra // *British journal of neurosurgery*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 735-738.
53. Bradycardia in neurosurgery / A. Agrawal, J. Timothy, R. Cincu [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2008. – Vol. 110, № 4. – P. 321-327.
54. Brain angiomatosis from a non-seminomatous germ cell tumor: A case report / A. Monroy-Sosa, G. Reyes-Soto, B. Cacho-Díaz [et al.] // *International journal of surgery case reports*. – 2018. – Vol. 42. – P. 44-49.
55. Brainstem Hemorrhage Following Lumbar Drain for Post-traumatic Hydrocephalus / M.T. Carr, J. Gilligan, Z.L. Hickman, S.A. Jones // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. e26349.

56. Brell, M. Factors influencing surgical complications of intra-axial brain tumours / M. Brell, J. Ibáñez, L. Caral, E. Ferrer // *Acta Neurochirurgica*. – 2000. – Vol. 142, № 7. – P. 739-750.
57. Bullock, R. Recurrent haematomas following craniotomy for traumatic intracranial mass / R. Bullock, C. Hannemann, L. Murray, G. Teasdale // *Journal of Neurosurgery*. – 1990. – Vol. 72. – P. 9-14.
58. Byrappa, V. Delayed incidental diagnosis of postoperative extradural hematoma following ventriculoperitoneal shunt / V. Byrappa, S. Redhu, B. Varadarajan // *Journal of neurosciences in rural practice*. – 2015. – Vol. 6. – P. 94-96.
59. Byun, J. Revisiting the Role of Surgical Resection for Brain Metastasis / J. Byun, J.H. Kim // *Brain tumor research and treatment*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 1-7.
60. Cardiac arrest due to intracranial hypotension following pseudohypoxic brain swelling induced by negative suction drainage in a cranioplasty patient: a case report / H.S. Moon, S.K. Lee, S.R. Kim, S.J. Kim // *Korean journal of anesthesiology*. – 2016. – Vol. 69, № 3. – P. 292-295.
61. Cerebellar hemorrhage after supratentorial surgery for treatment of epilepsy: report of three cases / E.M. Yacubian, M.M. de Andrade, C.L. Jorge, R.M. Valério // *Neurosurgery*. – 1999. – Vol. 45, № 1. – P. 159-162.
62. Cerebellar hemorrhage caused by remote neurological surgery / J.A. Chalela, T. Monroe, M. Kelley [et al.] // *Neurocritical care*. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 30-34.
63. Cerebral edema associated with meningiomas / J.J. Gilbert, J.E. Paulseth, R.K. Coates, D. Malott // *Neurosurgery*. – 1983. – Vol. 12, № 6. – P. 599-605.
64. Cerit, L. Aprotinin and coronary artery bypass surgery / L. Cerit // *European journal of anaesthesiology*. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 68-69.
65. Chan, K.H. The significance of thrombocytopenia in the development of postoperative intracranial hematoma / K.H. Chan, K.S. Mann, T.K. Chan // *Journal of neurosurgery*. – 1989. – Vol. 71, № 1. – P. 38-41.
66. Chauvet, D. Early epidural hematoma after CSF shunt for obstructive hydrocephalus / D. Chauvet, J.P. Sichez, A.L. Boch // *Neurochirurgie*. – 2009. – Vol. 55. – P. 350-353.

67. Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: an updated systematic review and meta-analysis / N.R. Khan, P.G. Patel, J.P. Sharpe [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2018. – Vol. 129, № 4. – P. 906-915.
68. Collet, J.P. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients / J.P. Collet, F. Himbet, P.G. Steg // *International journal of cardiology*. – 2000. – Vol. 76, № 2-3. – P. 257-258.
69. Comparative efficacy and safety of pharmacological prophylaxis and intermittent pneumatic compression for prevention of venous thromboembolism in adult undergoing neurosurgery: a systematic review and network meta-analysis / X. Wang, Y. Zhang, F. Fang [et al.] // *Neurosurgical review*. – 2021. – Vol. 44, № 2. – P. 721-729.
70. Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and permeability / R. Cao, A. Eriksson, H. Kubo [et al.] // *Circulation research*. – 2004. – Vol. 94, № 5. – P. 664-670.
71. Complications of microsurgery of vestibular schwannoma / J. Betka, E. Zvěřina, Z. Balogová [et al.] // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014, № 315952.
72. Complications of posterior cranial fossa surgery – an institutional experience of 500 patients / A. Dubey, W.S. Sung, M. Shaya [et al.] // *Surgical neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 4. – P. 369-375.
73. Consumption of alcohol leads to platelet inhibition in men / S. Smith, K. Fair, A. Goodman [et al.] // *American journal of surgery*. – 2019. – Vol. 217, № 5. – P. 868-872.
74. Contemporary analysis of the intraoperative and perioperative complications of neurosurgical procedures performed in the sitting position / B.T. Himes, G.W. Mallory, A.S. Abcejo [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 182-188.
75. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis / E. Ferrari, M. Benhamou, P. Cerboni, B. Marcel // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 456-459.
76. Correlation between the efferent venous drainage of the tumor and the peritumoral edema in intracranial meningiomas: superselective angiographic analysis of

25 cases / M. Tanaka, H.G. Imhof, B. Schucknecht [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2006. – Vol. 104, № 3. – P. 382-388.

77. Craniotomy for Glioma Resection: A Predictive Model / S. Missios, P. Kalakoti, A. Nanda, K. Bekelis // World Neurosurgery. – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 957-964.

78. Daabiss, M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification / M. Daabiss // Indian journal of anaesthesia. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 111-115.

79. Decompressive craniectomy in hemorrhagic cerebral venous thrombosis: clinicoradiological features and risk factors / S. Zhang, H. Zhao, H. Li [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2017. – Vol. 127, № 4. – P. 709-715.

80. Decompressive Craniectomy: the Right Call at the Right Moment / R. Badea, O. Olaru, A. Ribigan [et al.] // Maedica (Bucur). – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 129-133.

81. Desai, V.R. Incidence of Intracranial Hemorrhage After a Cranial Operation / V.R. Desai, R. Grossman, H. Sparrow // Cureus. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. e616.

82. Desmopressin in Critically Ill Neurosurgical Patients: An Overview / A. Ching-Gonzalez, C. Meza-Valle, K. Muñoz-Báez [et al.] // Journal of Translational Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 2. – P. 23-27.

83. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma / K.B. Burdett, D. Unruh, M. Drumm [et al.] // Blood. – 2023. – Vol. 141, №11. – P. 1322-1336.

84. Developing standardized titles to classify the adverse events in 7,418 cranial and spinal neurosurgical procedures / F. Al Saiegh, J. Mazza, K. Hafazalla [et al.] // Clinical neurology and neurosurgery. – 2020. – Vol. 198, № 106121.

85. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale / C.F. Royse, S. Newman, F. Chung [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 113, № 4. – P. 892-905.

86. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents / K.M. Lewis, Q. Li, D.S. Jones [et al.] // Surgery. – 2017. – Vol. 161, № 3. – P. 771-781.

87. Development of a bleeding scale and hemostasis algorithm in cranial neurosurgery / I.Y. Eyüpoglu, J. Tuettenberg, K.M. Schebesch [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, № 12. – P. e22806.
88. Development of a delayed acute epidural hematoma following contralateral epidural hematoma evacuation: case report and review of literature / F. Gregori, G. Santoro, C. Mancarella [et al.] // *Acta neurologica Belgica*. – 2019. – Vol. 119, № 1. – P. 15-20.
89. Diagnosis and management of complications from the treatment of primary central nervous system tumors in adults / M. Weller, E. Le Rhun, M. Van den Bent [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 1200-1224.
90. Dickinson, L. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial haemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumours / L. Dickinson, L. Miller, C. Patel, S. Gupta // *Neurosurgery*. – 1998. – Vol. 43. – P. 1074–1079.
91. Disseminated Intravascular Coagulation in Secondary Glioblastoma due to Excessive Intraoperative Bleeding: Case Report and Review of the Literature / D. Pinggera, J. Kerschbaumer, N. Innerhofer [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 90. – P. 702.e7-702.e11.
92. Duret hemorrhage after lumbar drainage / X. Yuan, H. Zhao, C. Zhao [et al.] // *The Journal of craniofacial surgery*. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 1551-1552.
93. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery / A. Kleindienst, H.B. Harvey, E. Mater [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2003. – Vol. 145, № 12. – P. 1085-1090.
94. Early Unplanned Reoperation After Glioma Craniotomy: Incidence, Predictor and Process Improvement / Y. Zhang, P. Ji, S. Wang [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2022. – Vol. 12, A.898873. – P. e1-e7.
95. Effect of carotid endarterectomy or stenting on impairment of dynamic cerebral autoregulation / M. Reinhard, M. Roth, T. Müller [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 6. – P. 1381-1387.



96. Effect of Intraoperative Blood Loss on Perioperative Complications and Neurological Outcome in Adult Patients Undergoing Elective Brain Tumor Surgery / V. Rajagopalan, R.S. Chouhan, M.P. Pandia [et al.] // Journal of neurosciences in rural practice. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. 631-640.

97. Efficacy of clevidipine in controlling perioperative hypertension in neurosurgical patients: initial single-center experience / A. Bekker, S. Didehvar, S. Kim [et al.] // Journal of neurosurgical anesthesiology. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 330-335.

98. Elevated blood pressure after craniotomy: A prospective observational study / C.A. Perez, S. Stutzman, T. Jansen [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2020. – Vol. 60. – P. 235-240.

99. Emergency decompressive craniectomy after removal of convexity meningiomas / P. Missori, M. Domenicucci, S. Paolini [et al.] // Surgical neurology international. – 2016. – Vol. 7:96.

100. Eom, K.S. Disseminated intravascular coagulation in a patient undergoing removal of metastatic brain tumor / K.S. Eom, J.M. Kim, T.Y. Kim // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2008. – Vol. 44, № 5. – P. 341-344.

101. Epidemiology of Congenital Bleeding Disorders: a Nationwide Population-based Korean Study / H.S. Yoon, Y. Han, Y.J. Kim [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2020. – Vol. 35, № 39. – P. e350.

102. Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanil total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery / F. Bilotta, A.M. Lam, A. Doronzio [et al.] // Journal of clinical anesthesia. – 2008. – Vol. 20, № 6. – P. 426-30.

103. 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 / S. Chibbaro, H. Cebula, J. Todeschi [et al.] // World neurosurgery. – 2018. – Vol. 109. – P. e510-e516.

104. Extensive brain swelling with neurological deterioration after intracranial meningioma surgery - venous complication or 'unspecific' increase in tissue permeability

/ S. Asgari, H. Bassiouni, A. Hunold [et al.] // Zentralblatt für Neurochirurgie. – 2008. – Vol. 69, № 1. – P. 22-31.

105. Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures / R. Gerlach, A. Raabe, M. Zimmermann [et al.] // Surgical neurology. – 2000. – Vol. 54, № 3. – P. 260-264.

106. Fager, A.M. Biology of Coagulation and Coagulopathy in Neurologic Surgery / A.M. Fager, M. Hoffman // Neurosurgery clinics of North America. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 475-483.

107. Feldman, M. Time course inhibition of gastric and platelet COX activity by acetylsalicylic acid in humans / M. Feldman, K. Shewmake, B. Cryer // American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology. – 2000. – Vol. 279, № 5. – P. 1113-1120.

108. Fibrinolytic activities of the chronic subdural hematoma and efficacy of the antifibrinolytic agent for the chronic subdural hematoma / K. Fujita, H. Nakamura, K. Ehara, N. Tamaki. In: Nakamura N., Hashimoto T., Yasue M. (eds.). Recent Advances in Neurotraumatology, Tokyo: Springer, 1993. – P. 72-75.

109. Foss-Skiftesvik, J. Lokale hæmostasemidler til anvendelse inden for hjerne- og rygkirurgi / J. Foss-Skiftesvik, R. Bech-Azeddine // Ugeskrift for Læger. – 2017. – Vol. 179. – P. 609-613.

110. Frequency and predictors of complications in neurological surgery: national trends from 2006 to 2011 / J.D. Rolston, S.J. Han, C.Y. Lau [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2014. – Vol. 120, № 3. – P. 736-45.

111. Fukumachi, A. Postoperative intracerebral haemorrhages: a survey of computed tomographic findings after 1074 intracranial operations / A. Fukumachi, H. Koizumi, H. Nukui // Surgical Neurology. – 1985. – Vol. 23. – P. 575-580.

112. Functional outcome and complications after the microsurgical removal of giant vestibular schwannomas via the retrosigmoid approach: a retrospective review of 16-year experience in a single hospital / X. Huang, J. Xu, M. Xu [et al.] // BMC neurology. – 2017. – Vol. 17:18. – P. e1-e9.

113. Giant acute epidural hematoma after ventriculoperitoneal shunt: a case report and literature review / G. Noletto, I.S. Neville, W.M. Tavares [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2014. – Vol. 7, № 8. – P. 2355-2359.
114. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions / P.Y. Wen, M. Weller, E.Q. Lee [et al.] // Neuro-oncology. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1073-1113.
115. Goma, H.M. Control of emergence hypertension after craniotomy for brain tumor surgery / H.M. Goma, M.Z. Ali // Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia). – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 167-171.
116. Gross, B.A. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review / B.A. Gross, B.T. Jankowitz, R.M. Friedlander // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 13. – P. 1295-1303.
117. Harkness, W. Contralateral extradural haematoma after ventriculoperitoneal shunt insertion / W. Harkness // Journal of the Royal Society of Medicine. – 1999. – Vol. 92, № 10. – P. 547.
118. Hemicraniectomy for Supratentorial Primary Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective, Propensity Score Matched Study / K.L. Gildersleeve, M.I. Hirzallah, Y. Esquenazi [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association. – 2019. – № 104361.
119. Hemorrhagic cerebral venous infarction after vein injury during intraoperative lesion resection: incidence, hemorrhagic stages, risk factors and prognosis / Y. Wu, Q. Tian, S. Wang [et al.] // Frontiers in neurology. – 2024. – Vol. 15, № 1371184.
120. Hemorrhagic presentation of isolated CNS neuroblastoma recurrence: case report / J. Iaconis, F. Coppola, E. Volpe [et al.] // EC Neurology. – 2018. – Vol. 10. – P. 848-851.
121. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients / R. Gerlach, M. Krause, V. Seifert, K. Goerlinger // Acta neurochirurgica. – 2009. – Vol. 151, № 8. – P. 873-900.

122. History of Hemostasis in Neurosurgery / D. Paulo, A. Semonche, O. Choudhry [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol. 124. – P. 237-250.
123. How to position the patient? A meta-analysis of positioning in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach / M. Vychopen, F. Arlt, E. Güresir [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2023. – Vol. 13. №1106819.
124. Hyperglycemia Is Associated with Island Sign in Patients with Intracerebral Hemorrhage / F. Zhang, H. Li, J. Qian [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 119. – P. e703-e709.
125. Immediate postoperative epidural hematomas adjacent to the craniotomy site / J.S. Jeon, I.B. Chang, B.M. Cho [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2006. – Vol. 39. – P. 335-339.
126. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes / J.P. Collet, G. Montalescot, B. Blanchet [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 6. – P. 2361–2367.
127. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry / S. Sacco, C. Marini, D. Toni [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 394-399.
128. Incidence and caused of perioperative mortality after primary surgery for intracranial tumors: a national, population-based study / O. Solheim, A.S. Jakola, S. Gulati, T.B. Johannesen // *Journal of neurosurgery*. – 2012. – Vol. 116, № 4. – P. 825-834.
129. Incidence and predictors of 30-day readmission for patients discharged home after craniotomy for malignant supratentorial tumors in California (1995-2010) / L.P. Marcus, B.A. McCutcheon, A. Noorbakhsh [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – Vol. 120, № 5. – P. 1201-1211.
130. Incidence and Risk Factors for Superficial and Deep Vein Thrombosis in Post-Craniotomy/Craniectomy Neurosurgical Patients / B. Gupta, M.B. Uddin, K. Rei [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e32476.

131. Incidence of Postoperative Hematomas Requiring Surgical Treatment in Neurosurgery: A Retrospective Observational Study / K. Lillemäe, J.A. Järviö, M.K. Silvasti-Lundell [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 108. – P. 491-497.

132. Incidence, risk factors, and clinical implications of postoperative blood in or near the resection cavity after glioma surgery / C. Johnstad, I. Reinertsen, D. Bouget [et al.] // *Brain & spine*. – 2024. Vol. 4. №102818.

133. Incidence, risk factors, and outcome of venous infarction after meningioma surgery in 705 patients / M.E. Sughrue, M.J. Rutkowski, G. Shangari [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2011. – Vol.18, № 5. – P. 628-632.

134. Intracranial tumor surgery in patients with >70 years of age: is clinical practice worthwhile or failure? / S.G. Bogue, A. Konglund, T.R. Meling // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 120, № 5. – P. 288-294.

135. Is eptifibatide a safe and effective rescue therapy in thromboembolic events complicating cerebral aneurysm coil embolization? Single-center experience in 42 cases and review of the literature / J. Sedat, Y. Chau, L. Mondot [et al.] // *Neuroradiology*. – 2014. – Vol. 56, № 2. – P. 145-153.

136. Is Placing Prophylactic Dural Tenting Sutures a Dogma? / U. Eroglu, M. Zaimoğlu, E.Y. Sayacı [et al.] // *World neurosurgery*. – 2021. – Vol. 153. – P. e403-e407

137. Is postoperative haematoma an avoidable complication of intracranial surgery? / J. Vassilouthis, S. Anagnostaras, A. Papandreou, E. Dourdounas // *British journal of neurosurgery*. – 1999. – Vol. 13, № 2. – P. 154-157.

138. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders / F. Rodeghiero, A. Tosetto, T. Abshire [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 2063-2065.

139. Italian Registry of Congenital Bleeding Disorders / A. Giampaolo, F. Abbonizio, R. Arcieri, H.J. Hassan // *Journal of clinical medicine*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 34.

140. Jeraq, M. Venous Thromboembolism in Brain Tumor Patients / M. Jeraq, D.J. Cote, T.R. Smith // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2017. – Vol. 906. – P. 215-228.
141. Kalfas, I. Postoperative haemorrhage: a survey of 4992 intracranial procedures / I. Kalfas, J. Little // *Neurosurgery*. – 1988. – Vol. 23. – P. 343–347.
142. Kodadek, L.M. Screening and diagnosis of VTE: the more you look, the more you find? / L.M. Kodadek, E.R. Haut // *Current Trauma Reports*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 29-34.
143. Kuramatsu, J.B. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage / J.B. Kuramatsu, J.A. Sembill, H.B. Huttner // *Critical care (London, England)*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 206.
144. Letter to the Editor. Brain invasion and the risk for postoperative hemorrhage and neurological deterioration after meningioma surgery / B. Brokinkel, J. Sicking, D.C. Spille [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2018. – Vol. 129, № 3. – P. 849-851.
145. Lew, W.K. Clinical use of topical thrombin as a surgical hemostat / W.K. Lew, F.A. Weaver // *Biologics: targets & therapy*. – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 593-599.
146. Li, D. Thrombocytopenia and Neurosurgery: A Literature Review / D. Li, T. Glor, G.A. Jones // *World Neurosurgery*. – 1989. – Vol. 106. – P. 277-280.
147. Liu, J. The correlation between blood calcium level, hematoma volume, stroke severity and prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage / J. Liu, H. Yang, B. Yu // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2016. – Vol. 20, № 19. – P. 4119-4123.
148. Loftus, C.M. Anticoagulation and hemostasis in neurosurgery / C.M. Loftus. – Springer, 2016.
149. Lower Ionized Calcium Predicts Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage / Y.B. Zhang, S.F. Zheng, P.S. Yao [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol. 118. – P. e500-e504.
150. Luxembourg, B. Blood clotting disorders / B. Luxembourg, M. Krause, E. Lindhoff-Last // *Deutsches Ärzteblatt*. – 2007. – Vol. 104, № 21. – P. 1489–1498.

151. Mandoj, C. Coagulation in Brain Tumors: Biological Basis and Clinical Implications / C. Mandoj, L. Tomao, L. Conti // *Frontiers in neurology*. – 2019. – Vol. 10, № 181. – P. 1-7.
152. Martinowitz, U. Fibrin sealant / U. Martinowitz, R. Saltz // *Current opinion in hematology*. – 1996. – Vol. 3, № 5. – P. 395-402.
153. Merriman, E. Surgical postoperative bleeding associated with aspirin ingestion. Report of two cases / E. Merriman, W. Bell, D.M. Long // *Journal of neurosurgery*. – 1979. – Vol. 50, № 5. – P. 682-684.
154. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery / P. Zareba, C. Wu, J. Agzarian [et al.] // *The British journal of surgery*. – 2014. – Vol. 101, № 9. – P. 1053-1062.
155. Methods of Hemostasis in Cranial Neurosurgery: An Anatomy-Based Stepwise Review / M. Delawan, M. Sharma, M. Ismail [et al.] // *World neurosurgery*. – 2023. – Vol. 178. – P. 241-259.e3.
156. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas / C. Fadul, J. Wood, H. Thaler [et al.] // *Neurology*. – 1988. – Vol. 38, № 9. – P. 1374-1379.
157. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery / D.T. Mangano, Y. Miao, A. Vuylsteke [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, № 5. – P. 471-479.
158. Multiple remote epidural hematomas following pineal gland tumor resection / J.W. Lim, S.H. Yang, J.S. Lee, S.H. Song // *Journal of pediatric neurosciences*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 79-81.
159. Multiple Remote Sequential Supratentorial Epidural Hematomas-An Unusual and Rare Complication After Posterior Fossa Surgery / G. Tyagi, D.I. Bhat, B.I. Devi, D. Shukla // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 128. – P. 83-90.
160. Munis, J.R. Delayed emergence from anesthesia associated with absent brainstem reflexes following suboccipital craniotomy / J.R. Munis, A.W. Marcukaitis, J. Sprung // *Neurocritical care*. – 2006. – Vol. 5, № 3. – P. 206-209.

161. Necessity of Surgical Site Closed Suction Drain for Pterional Craniotomy / S.Y. Choi, S.M. Yoon, C.J. Yoo [et al.] // *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 194-202.

162. Nicardipine is superior to esmolol for the management of postcraniotomy emergence hypertension: a randomized open-label study / J.F. Bebawy, C.C. Houston, J.L. Kosky [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Vol. 120, № 1. – P. 186-192.

163. Optimizing patient outcome in intracranial tumor surgery: a detailed prospective study of adverse events and mortality reduction strategies in neurosurgery / P. Lenga, H. Kleinedam, A. Unterberg [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2024. – Vol. 166:126. – P. 1-9.

164. Palmer, J.D. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors / J.D. Palmer, O.C. Sparrow, F. Iannotti // *Neurosurgery*. – 1994. – Vol. 35. – P. 1061-1064.

165. Performance Measures in Neurosurgical Patient Care: Differing Applications of Patient Safety Indicators / N. Moghavem, K. McDonald, J.K. Ratliff, T. Hernandez-Boussard // *Medical care*. – 2016. – Vol. 54, № 4. – P. 359-364.

166. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery / M. Sanna, A. Taibah, A. Russo [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 379-386.

167. Perioperative complications in endovascular neurosurgery: Anesthesiologist's perspective / M.U. Sharma, P. Ganjoo, D. Singh [et al.] // *Asian journal of neurosurgery*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 6-12.

168. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J.D. Douketis, A.C. Spyropoulos, F.A. Spencer [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. e326-e350.

169. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlation of radiologic and pathologic features / B.W. Kim, M.S. Kim, S.W. Kim [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 26-30.



170. Petrous bone cholesteatoma: surgery approach and outcomes / R.Y. Wang, W.J. Han, T. Zhang [et al.] // Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. – 2017. – Vol. 52, № 7. – P. 517-524.
171. Pickett, A.M. Prolonged infusion of eptifibatide as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature / A.M. Pickett, D.A. Taylor, M.L. Ackman // Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. e127-e133.
172. Pin-site epidural hematoma: A catastrophic complication of cranial fixation in a child / P. Krishnan, S.K. Kumar, R. Kartikueyan, S.M. Patel // Journal of neurosciences in rural practice. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 286-289.
173. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in metastatic brain tumor-associated intracerebral hemorrhage / S. Jung, K.S. Moon, T.Y. Jung [et al.] // Journal of neuro-oncology. – 2006. – Vol. 76, № 3. – P. 257-263.
174. Postoperative brain damage due to sacrifice of bridging veins during the anterior interhemispheric approach / M. Kubota, J. Ono, N. Saeki [et al.]. – In: Hakuba A. (ed.). Surgery of the intracranial venous system, Berlin: Springer, 1996. – P. 291–295.
175. Postoperative chronic subdural hematoma following craniotomy – four case reports / Y. Takahashi, A. Ohkura, Y. Sugita [et al.] // Neurologia medico-chirurgica. – 1995. — Vol. 35, № 2. – P. 78-81.
176. Postoperative epidural hematoma as a rare complication after intracranial tumor resection: a case series report and causes analysis / M. Zeng, Z. Li, C. Xia [et al.] // Chinese neurosurgical journal. – 2024. – Vol. 10, № 7. – P. 1-9.
177. Post-operative expansion of haemorrhagic contusions after unilateral decompressive hemicraniectomy in severe traumatic brain injury / A. Flint, G. Manley, A. Gean [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2008. – Vol. 25. – P. 503–512.
178. Postoperative extradural haematomas: computed tomographic survey of 1105 intracranial operations / A. Fukumachi, H. Koizumi, Y. Nagaseki, H. Nukui // Neurosurgery. – 1986. – Vol. 19. – P. 589–593.

179. Postoperative extradural hematomas / A. Pichierri, A. Ruggeri, P. Donnarumma, R. Delfini // *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery*. – 2013. – Vol. 74, № 1. – P. 25-28.

180. Postoperative Hematoma Requiring Recraniotomy in 1149 Consecutive Patients With Intracranial Tumors / T. Kageji, S. Nagahiro, Y. Mizobuchi, K. Nakajima // *Operative neurosurgery (Hagerstown)*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 392-397.

181. Postoperative hypertension after craniotomy and catecholamine secretion / A. Hoxha, M. Demneri, K. Pilika [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2005. – Vol. 22, A-315. – P. 84-85.

182. Postoperative intracranial haemorrhage: a review / M. A. Seifman, P. M. Lewis, J. V. Rosenfeld, P. Y. Hwang // *Neurosurgical review*. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 393-407.

183. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral haemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy / A. Izumihara, T. Ishihara, N. Iwamoto [et al.] // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 29–33.

184. Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: a multifactorial risk index / L. Tiret, F. Hatton, J.M. Desmonts, G. Vourc'h // *Statistics in medicine*. – 1988. – Vol. 7, № 9. – P. 947-954.

185. Predictive factors related to symptomatic venous infarction after meningioma surgery / W.Y. Jang, S. Jung, T.Y. Jung [et al.] // *British Journal of Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 705-714.

186. Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. Orbo, K. Waterloo, A. Egge [et al.] // *Journal of neurology*. – 2008. – Vol. 255, № 11. – P. 1770-1776.

187. Predictors for delayed awakening in adult glioma patients receiving awake craniotomy under monitored anesthesia care / H.T. Lin, C.M. Lin, Y.Y. Wu [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2023. – Vol. 165, № 2. – P. 361-372.

188. Preoperative brain shift is a prognostic factor for survival in certain neurosurgical diseases other than severe head injury: a case series and literature review /

P. Missori, G. La Torre, S. Lazzari [et al.] // *Neurosurgical review*. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 1445-1450.

189. Preoperative evaluation of the bleeding history. Recommendations of the working group on perioperative coagulation of the Austrian Society for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care / G. Pfanner, J. Koscielny, T. Pernerstorfer [et al.] // *Anaesthesist*. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 604-611.

190. Prevention and treatment of ischaemic and haemorrhagic stroke in people with diabetes mellitus: a focus on glucose control and comorbidities / S. Sacco, M. Foschi, R. Ornello [et al.] // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, № 7. – P. 1192-1205.

191. Prevention of thromboembolism after neurosurgery for brain and spinal tumors / T.L. Carman, A.A. Kanner, G.H. Barnett, S.R. Deitcher // *Southern medical journal*. – 2003. – Vol. 96, № 1. – P. 17-22.

192. Prolonged activated partial thromboplastin time after prophylactic-dose unfractionated heparin in the post-operative neurosurgical setting: case series and management recommendations / M. Shusterman, N. Grassl, K. Berger, M. T. De Sancho // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 153-158.

193. Pseudohypoxic brain swelling: a newly defined complication after uneventful brain surgery, probably related to suction drainage / D. van Roost, C. Thees, C. Brenke [et al.] // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53, № 6. – P. 1315-1326.

194. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage / S.A. Mayer, N.C. Brun, K. Begtrup [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 8. – P. 777-785.

195. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review / L. Zrinzo, T. Foltynie, P. Limousin, M.I. Hariz // *Journal of neurosurgery*. – 2012. – Vol. 116, № 1. – P. 84-94.

196. Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial haemorrhage in head injury / H. Touho, K. Hirakawa, A. Hino [et al.] // *Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 19. – P. 523-531.

197. Remote bifrontal epidural hematoma following hemispheric glioma resection. A rare life-threatening postoperative complication / A. Akhaddar, S. Bellasri, A. Belhadj [et al.] // *Surgical neurology international*. – 2022. – Vol. 13, № 149.
198. Remote cerebellar hemorrhage after supratentorial craniotomy: illustrative cases / F. Liu, D. Li, T. Yang [et al.] // *Journal of neurosurgery. Case lessons*. – 2022. – Vol. 3, № 14. – P. 21687
199. Remote cerebellar hemorrhage after supratentorial procedures (part 1): a systematic review / C.L. Sturiale, M. Rossetto, M. Ermani [et al.] // *Neurosurgical review*. – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 565-573.
200. Remote cerebellar hemorrhage after supratentorial procedures (part 1): a systematic review / C.L. Sturiale, M. Rossetto, M. Ermani [et al.] // *Neurosurgical review*. – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 565-573.
201. Remote cerebellar hemorrhage after supratentorial surgery / J.A. Friedman, D.G. Piepgras, D.A. Duke [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 1327-1340.
202. Remote cerebellar hemorrhage following supratentorial craniotomy / C.Y. Huang, P.H. Lee, S.H. Lin [et al.] // *Neurological research*. – 2012. – Vol. 34, № 5. – P. 422-429.
203. Remote Cerebellar Hemorrhage Following Surgery for Supratentorial Lesions / R.S. Doddamani, D. Sawarkar, R.K. Meena [et al.] // *World neurosurgery*. – 2019. – Vol. 126. – P. 351-359.
204. Remote Intracranial Hemorrhage Secondary to Brain Tumor Surgery / T. Xu, S. Zhang, X. Zhang, L. Guo // *The Journal of craniofacial surgery*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. e53-e57.
205. Remote Postoperative Epidural Hematoma after Brain Tumor Surgery / H.J. Chung, J.S. Park, J.H. Park, S.S. Jeun // *Brain tumor research and treatment*. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 132-137.
206. Remote site intracranial hemorrhage: our experience and review of literature / K. Garg, V. Tandon, S. Sinha [et al.] // *Neurology India*. – 2014. – Vol. 62, № 3. – P. 296-302.

207. Remote Supratentorial Hemorrhage following Supratentorial Craniotomy: A Case Report / H. Nagasaki, K. Yamakawa, Y. Mochizuki [et al.] // NMC case report journal. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 13-16.

208. Removal of large acoustic neurinomas (vestibular schwannomas) by the retrosigmoid approach with no mortality and minimal morbidity / I. Yamakami, Y. Uchino, E. Kobayashi [et al.] // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 453-458.

209. Reoperation-requiring postoperative intracranial haemorrhage after posterior fossa craniotomy: Retrospective case-series / E.K. Kristensen, K. Müller, T. Ingebrigtsen [et al.] // Brain & spine. – 2024. – Vol. 4, № 102741.

210. Retrospective analysis of 14 cases of remote epidural hematoma as a postoperative complication after intracranial tumor resection / J. Yu, H. Yang, D. Cui, Y. Li // World journal of surgical oncology. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 1-9.

211. Retrospective Assessment of Desmopressin Effectiveness and Safety in Patients With Antiplatelet-Associated Intracranial Hemorrhage / E.A. Feldman, G. Meola, S. Zyck [et al.] // Critical care medicine. – 2019. – Vol. 47, № 12. – P. 1759-1765.

212. Risk factors for 30-day postoperative surgical site hematoma requiring evacuation after resection of brain metastases / Y. Zheng, K. Teo, V.D.W. Nga [et al.] // Clinical neurology and neurosurgery. – 2023. – Vol. 226. № 107617.

213. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9735. – P. 112-123.

214. Risk Factors for Postoperative Intracranial Hemorrhage After Resection of Intracranial Tumor in 2259 Consecutive Patients / C. Wang, X. Niu, Y. Ren [et al.] // World Neurosurgery. – 2019. – Vol. 129. – P. e663-e668.

215. Risk factors influencing cerebral venous infarction after meningioma resection / Q. Cai, S. Wang, M. Zheng [et al.] // BMC neurology. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 259.

216. Risk of postoperative haemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study / R. Gerlach, T. Scheuer, J. Beck [et al.] // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53. – P. 1028–1035.

217. Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis / R. Avanali, M.S. Gopalakrishnan, B.I. Devi [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2019. – Vol. 10, A511. — P. e1-e7.

218. Routine Postoperative Computed Tomography Is Not Helpful After Elective Craniotomy / C.F. Freyschlag, R. Gruber, M. Bauer [et al.] // *World neurosurgery*. – 2019. – Vol. 122. – P. e1426-e1431.

219. Sade, B. Vascular complications of vestibular schwannoma surgery: a comparison of the suboccipital retrosigmoid and translabyrinthine approaches / B. Sade, G. Mohr, J.J. Dufour // *Journal of neurosurgery*. – 2006. – Vol. 105, № 2. – P. 200-204.

220. Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study / S. Constantini, A. Kanner, A. Friedman [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 918-921.

221. Samii, M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them / M. Samii, C. Matthies // *Neurosurgery*. – 1997. – Vol. 40. – P. 11-23.

222. Samii, M. Surgery of Cerebellopontine Lesions / M. Samii, V. Gerganov. – With Chapters on Microsurgical Anatomy by A.L. Rhoton and Neuropathology by G.F. Walter edn. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013. – 885 p.

223. Schisano, G. Aprotinin and hemostasis / G. Schisano, P. Nina // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – Vol. 102, № 4. – P. 757-758.

224. Seiler, R.W. Supratentorial intracerebral hemorrhage after posterior fossa operation / R.W. Seiler, H.R. Zurbrugg // *Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 18, № 4. – P. 472-474.

225. Selective Intensive Care Unit Admission After Adult Supratentorial Tumor Craniotomy: Complications, Length of Stay, and Costs / M.T. Laan, S. Roelofs, H.I. Van [et al.] // *Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 86, № 1. – P. e54-e59.

226. Short-term warfarin reversal for elective surgery--using low-dose intravenous vitamin K: safe, reliable and convenient / K.L. Burbury, A. Milner, B. Snooks [et al.] // *British journal of haematology*. – 2011. – Vol. 154, № 5. – P. 626-634.

227. Sood, S. Significance of preserving the vein of Labbe in epilepsy surgery involving temporal lobe resection / S. Sood, E. Asano, H.T. Chugani // *Journal of neurosurgery*. – 2006. – Vol. 105, № 3. – P. 210-213.

228. Stratmann, G. Use of recombinant factor VIIa as a rescue treatment for intractable bleeding following repeat aortic arch repair / G. Stratmann, I.A. Russell, S.H. Merrick // *The Annals of thoracic surgery*. – 2003. – Vol. 76, № 6. – P. 2094-2097.

229. Suboccipital Decompressive Craniectomy for Cerebellar Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis / O.G.S Ayling, N.M. Alotaibi, J.Z. Wang [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 110. – P. 450-459.e5.

230. Supratentorial subdural hematoma following microvascular decompression: a report of four cases / T. Nozaki, K. Sugiyama, T. Sameshima [et al.] // *SpringerPlus*. – 2016. – Vol. 5. – P. 353.

231. Surgery for brain metastases-impact of the extent of resection / R.R. Winther, M.J. Hjerstad, E. Skovlund [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2022. – Vol. 164, № 10. – P. 2773-2780.

232. Surgical complications following malignant brain tumor surgery: An analysis of 2002-2011 data / D. L. Garza-Ramos, P. Kerezoudis, R.J. Tamargo [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2016. – Vol. 140. – P. 6-10.

233. Surgical mortality at 30 days and complications leading to recraniotomy in 2630 consecutive craniotomies for intracranial tumors / B. Lassen, E. Helseth, P. Rønning [et al.] // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 68, № 5. – P. 1259-1268.

234. Surgical strategies for intracranial meningioma in the molecular era / A. Dincer, S.F. Morales-Valero, S.M. Robert [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2023. – Vol. 162, № 2. – P. 253-265.

235. Surgical treatment of solid hemangioblastomas of the posterior fossa: A report of 28 cases / H. Cui, J. Zou, Y.H. Bao [et al.] // *Oncology letters*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 1125-1130.

236. Surgical treatment of vestibular schwannoma. Review of 420 cases / R.M. Arístegui, Á.R. González-Orús, C.M. Oviedo [et al.] // *Acta otorrinolaringologica espanola*. – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 201-211.

237. Systematic Review of Safety and Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor / H. Algattas, D. Damania, I. D. Andrea-Lazarus [et al.] // *Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 82, № 2. – P. 142-154.

238. The Effects of Patient Positioning on the Outcome During Posterior Cranial Fossa and Pineal Region Surgery / A. Mavarez-Martinez, L.A. Israelyan, S. Soghomonyan [et al.] // *Frontiers in surgery*. – 2020. – Vol. 7, A9. – P. 1-7.

239. The efficacy and safety of aprotinin for hemostasis during intracranial surgery / J.D. Palmer, J.L. Francis, J.D. Pickard, F. Iannotti // *Journal of neurosurgery*. – 2003. – Vol. 98, № 6. – P. 1208-1216.

240. The efficacy of surgical site suction drain insertion in pterional craniotomy for intracranial cerebral aneurysm / H.B. Kim, J.C. Park, J.S. Ahn [et al.] // *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery*. – 2024. – Режим доступа: <https://doi.org/10.7461/jcen.2024.E2023.08.001>

241. The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral haematoma / S. Gudeman, P. Kishore, J. Miller [et al.] // *Neurosurgery*. – 1979. – Vol. 5. – P. 309-313.

242. The Role of Decompressive Craniectomy in Limited Resource Environments / A. Clavijo, A.A. Khan, J. Mendoza [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2019. – Vol. 10, A112. – P. 1-6.

243. The role of hemostatic devices in neurosurgery. A systematic review / R.G. Giammalva, L. Brunasso, R. Costanzo [et al.] // *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. – 2021. – Vol. 89. – P. 151-157.

244. The Role of Serum Calcium Level in Intracerebral Hemorrhage Hematoma Expansion: Is There Any? / M. Jafari, M. Di Napoli, Y.H. Datta [et al.] // *Neurocritical care*. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 188-195.



245. Time course of neurological deficits after surgery for primary brain tumours / M. Zetterling, K. Elf, R. Semnic [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2020. – Vol. 162, № 12. – P. 3005-3018.

246. Timing of postoperative intracranial haematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care / W. Taylor, N. Thomas, J. Wellings, B. Bells // *Journal of Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 82. – P. 48-50.

247. Trinh, V. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 2000-2009: effect of provider and hospital caseload on complication rates / V. Trinh, J.M. Davis, M.S. Berger // *Journal of neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122, № 2. – P. 280-296.

248. Velez, A.M. Disseminated intravascular coagulation during resection of a meningioma: case report / A.M. Velez, W.A. Friedman // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 68, № 4. – P. 1165-1169.

249. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage after craniotomy for primary malignant brain tumors: a National Surgical Quality Improvement Program analysis / J.T. Senders, N.H. Goldhaber, D.J. Cote [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2018. – Vol. 136, № 1. – P. 135-145.

250. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma / R. Simanek, R. Vormittag, M. Hassler [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 89-95.

251. Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10 year period / T.R. Smith, R.R. Lall, R.B. Graham [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2014. – Vol. 120, № 2. – P. 347-352.

252. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis / M.G. Hamilton, W.H. Yee, R.D. Hull, W.A. Ghali // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 68, № 3. – P. 571-581.

253. When the Blood Hits Your Brain: The Neurotoxicity of Extravasated Blood / J.A. Stokum, G.J. Cannarsa, A.P. Wessell [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5132.

254. Wilson, C. General considerations / C. Wilson. – In: Apuzzo M. (ed.). Brain surgery: complication avoidance and management, New York: Churchill Livingstone, 1993. – P. 177–185.
255. Zetterling, M. High intraoperative blood loss may be a risk factor for postoperative hematoma / M. Zetterling, E. Ronne-Engström // Journal of neurosurgical anesthesiology. – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 151-155.
256. Zhou, J.J. Intraoperative Blood and Coagulation Factor Replacement During Neurosurgery / J.J. Zhou, T. Chen, P. Nakaji // Neurosurgery clinics of North America. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 547-555.
257. Zhu, H. Keyhole endoscopic hematoma evacuation in patients / H. Zhu, Z. Wang, W. Shi // Turkish neurosurgery. – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 294-299.
258. Zwicker, J.I. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation / J.I. Zwicker, L.R. Karp, M. Carrier // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1736-1740.

## Приложение А

Таблица А. 1 – Шкала Карновского

Индекс Карновского	Активность, %
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20

Таблица А. 2 – Оценка риска развития кровотечения согласно рекомендации ISTH

N п/п	Симптом	0	1	2	3	4
1	Носовое кровотечение	нет / редк о	- $\geq 5$ раз в год и / или - хотя бы 1 из эпизодов дольше 10 минут	обращение к врачу или вызов бригады скорой помощи	- тампонирование - прижигание - прием транексамовой кислоты	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин
2	Кожный геморрагическ ий синдром	нет / редк о	- одновременное наличие $\geq 5$ экхимозов размером более 1 см - всегда связаны с травмой	- спонтанные, не требующие лечения - обращение к врачу	- спонтанные экхимозы, длительностью более 14 дней или - прием транексамовой кислоты	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови
3	Кровотечение при порезах, легких травмах	нет / редк о	- $\geq 5$ в год или - длительностью более 15 минут или - отсрочен-но возникают через 7 - 10 дней после травмы	обращение к врачу	хирургический гемостаз	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин
4	Мышечные гематомы	нет	посттравматические, не требующие лечения	- спонтанные, не требующие лечения - обращение к врачу	- хирургическое лечение или - прием транексамовой кислоты	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови
5	Кровотечение из слизистых полости рта	нет	бывает	обращение к врачу	- хирургический гемостаз или - транексамовая кислота	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин
6	Желудочно- кишечное кровотечение	нет		обращение к врачу	- хирургический гемостаз или - транексамовая кислота	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови

						- десмопрессин
7	Гематурия	нет	не $\geq 2$ эпизодов, обследование не проводилось	обращение к врачу	хирургический гемостаз	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин
8	Удаление зуба	нет	случалось <25% всех случаев, не требовало терапии	случалось >25% всех случаев, не требовало терапии	наложение швов, тампонада	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин
9	Операция	нет	случалось <25% всех случаев, не требовало терапии	случалось >25% всех случаев, не требовало терапии	- хирургический гемостаз и/или - транексамовая кислота	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин
10	Меноррагии	нет / редко	- консультация врача или - смена прокладки чаще, чем каждые 2 часа или - выделения более 7 - 10 дней	- пропуск работы / школы >2 раз / год или - назначение ЗГТ или - транексамовой кислоты или - терапия препаратами железа	требуется назначение комбинированной терапии: ЗГТ с транексамовой кислотой	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин - необходимость в гистероскопии, абляции эндометрия или удалении матки
11	Послеродовое кровотечение	нет / не было родов	- требуется назначение окситоцина или - лохии более 6 недель	необходимость в неоднократных диагностических осмотрах	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови - десмопрессин - маточная баллонная тампонада	хирургическое вмешательство (удаление матки, лигирование внутренней подвздошной артерии, эмболизация маточной артерии, т.д.)
12	Гемартрозы	нет	посттравматические, не требующие лечения	спонтанные, не требующие лечения	- консультация врача,	- хирургическое лечение или - трансфузия компонентов крови

					- инфузия концентратов факторов свертывания крови	
13	Кровоизлияния ЦНС	нет				есть
14	Другие кровотечения (какие?) _____	нет / редк о	есть	консультация врача	хирургический гемостаз, транексамовая кислота	- трансфузия компонентов крови - инфузия концентратов факторов свертывания крови

Модель оценки тяжести кровотечения рекомендована Всемирным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) в результате соглашения экспертов. Предложенный опросник позволяет тщательно фиксировать самые тяжелые случаи каждого геморрагического симптома. Опросник доступен по адресу в Интернете: [http://www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc\\_bleeding\\_assessment.pdf](http://www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf). Степень выраженности всех симптомов по анкете кровотечений суммируется, полученный результат обозначается как «общий счет кровотечения» – индекс нарушения фенотипа пациента по геморрагическим заболеваниям в целом. Интерпретация балльной оценки риска развития кровотечений. Сумма баллов по опроснику  $> 3$  свидетельствует о высокой вероятности наличия у пациента врожденного геморрагического заболевания, требующего обязательного детального лабораторного исследования. Результат  $\leq 3$  исключает врожденное геморрагическое заболевание с прогностическим значением 99,2%. В мультицентровом исследовании, использовавшем очень сходный количественный подход к оценке симптомов кровоточивости, сумма баллов  $> 3$  у мужчин и  $> 5$  у женщин продемонстрировала чувствительность и специфичность для диагностики болезни Виллебранда 64,2 и 99,1% соответственно.

Таблица А.3 – Система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA)

Классификация	Определение
ASA I	Здоровый пациент
ASA II	Пациент с легким системным заболеванием
ASA III	Пациент с тяжелым системным заболеванием
ASA IV	Пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни
ASA V	Умиравший пациент. Операция по жизненным показаниям
ASA VI	Констатирована смерть мозга, органы удаляются для донорских целей

Добавление буквы «Е» обозначает неотложность хирургического вмешательства. Чрезвычайная ситуация определяется как существующая, когда задержка в лечении пациента приведет к значительному увеличению угрозы для жизни. Например: ASA I E, II E, III E или IV E. Класс ASA V, как правило, всегда ASA V E. Класс ASA VI E не существует.

Таблица А. 4 – Адаптированная шкала выраженности перифокального отека по Gilbert et al. (согласно зоне изменений на МРТ в T2-режиме)

Степень выраженности отека	Определение
0 (минимальный)	Минимальная зона отека в виде «перитуморального ободка»
1 (умеренный)	В пределах 1 доли головного мозга или распространение на 2 смежные доли без тотального их вовлечения
2 (распространенный)	Вовлечение 2 и более долей головного мозга с выраженной деформацией желудочковой системы
3 (тотальный)	Распространение зоны отека на все полушарие головного мозга

Таблица А. 5 – Достоверность различий по группам и результаты моновариационного анализа для анализа группы фактора риска – «Особенности микрохирургической техники»

№	Особенности хирургической техники	Паренхиматозные ВЧК		Эпидуральные ВЧК	
		ОШ (ДИ 95%)	p value	ОШ (ДИ 95%)	p value
1	транскортикальное микрохирургическое удаление	2,009 [1,467-2,752]	p<0,001	–	–
2	транскортикальное микрохирургическое удаление (SUPRAIN)	5,613 [2,504-12,581]	p<0,001	–	–
3	транскортикальное микрохирургическое удаление (SUBIN)	4,500 [0,831-24,359]	p<0,001	–	–
4	трансскулькарное микрохирургическое удаление	–	0,079	–	–
5	конвекситальная микрохирургия внемозговых опухолей	–	0,326	–	–
6	субфронтальный микрохирургический коридор (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,670	–	–
7	межгемисферный микрохирургический коридор (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,006	–	–
8	транскаллезное микрохирургическое удаление (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,341	–	–
9	субтемпоральный микрохирургический коридор (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,398	–	–
10	хирургия в условиях рубцово-спаечного процесса	–	0,086	–	0,577
11	вскрытие полости бокового желудочка (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,075	2,862 [1,503-5,449]	p<0,001
12	коагуляция сосудистого сплетения	–	0,733	–	–
13	перфорация прозрачной перегородки (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,738	–	–
14	диссекция сосудов сильвиевой щели (SUPRAEX+SUPRAIN)	1,751 [1,207-2,541]	0,003	–	–
15	опорожнение опухолевых и перитуморозных кист	2,879 [1,829-4,534]	p<0,001	–	0,225
16	обширная резекция костных структур основания	–	0,090	3,119 [1,455-6,686]	0,002
17	диссекция анатомических структур XCO (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,219	–	–
18	диссекция базальных вен* (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,341	–	–
19	диссекция магистральных артериальных стволов	–	0,124	–	–
20	иссечение фалькса (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,465	–	0,092
21	обнажение ВСС (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,864	2,638 [1,024-6,791]*	0,037



22	прошивание стенки ВСС без его окклюзии (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,328	–	0,100
23	перевязка и иссечение ВСС (SUPRAEX+ SUPRAIN)	–	0,868	–	0,257
24	обнажение поперечного синуса, синусового стока (SUBIN + SUBEX)	2,063 [1,326-3,209]*	0,001	–	0,659
25	работа на стенке поперечного синуса, синусового стока без окклюзии	–	0,450	–	0,584
26	перевязка и иссечение поперечного синуса	–	0,714	–	0,073
27	перевязка и иссечение любого синуса	–	0,692	–	0,356
28	работа на стенке кавернозного синуса (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,278	–	0,789
29	декомпрессия зрительных нервов (SUPRAEX+SUPRAIN)	–	0,461	–	0,394
30	латероцеребеллярный микрохирургический коридор (SUBEX+ SUBIN)	–	0,923	–	–
31	трепанация ВСП (SUBEX+ SUBIN)	–	0,539	–	–
32	резекция латеральных отделов мозжечка (SUBEX+ SUBIN)	0,722	–	–	–
33	супратенториальный субокципитальный микрохирургический коридор (SUPRAEX+ SUPRAIN)	–	0,282	–	–
34	супрацеребеллярный микрохирургический коридор (SUBEX+ SUBIN)	–	0,512	–	–
35	трансфораминарный межполушарный микрохирургический коридор (SUBEX+ SUBIN)	–	0,187	–	–
36	транsverмальный микрохирургический коридор (SUBEX+ SUBIN)	–	0,122	–	–
37	инфрацеребеллярный парастволовой микрохирургический коридор (SUBEX+ SUBIN)	–	0,613	–	–
38	транскортикальный церебеллярный микрохирургический коридор (SUBEX+ SUBIN)	–	0,063	–	–
39	резекция костей свода черепа, обусловленная экстракраниальным ростом опухоли		0,345		0,094
40	выбор анатомически менее обоснованного доступа	2,808 [2,052-3,843]	p<0,001	–	–

Примечание: \* Обратное соотношение – потенциальный фактор профилактики ПГО

Таблица А.6 – Средние значения параметров общего анализа крови и достоверность различий по группам

Лабораторный показатель	Mean ±SD для всей выбо рки	Median (IQR) для всей выборк и	Паренхиматозные ВЧК					Эпидуральные ВЧК				
			Mean ±SD, группа контро ля	Median (IQR), группа контро ля	Mean ±SD, группа с ВЧК	Median (IQR), группа с ВЧК	p value	Mean ±SD, группа контро ля	Median (IQR), группа контро ля	Mean ±SD, группа с ВЧК	Median (IQR), группа с ВЧК	p value
RBC, предоперационно, *10 <sup>12</sup> /л (норма: 3,80-5,20*10 <sup>12</sup> /л)	4,73± 0,50	4,70 (4,40- 5,04)	4,71±0, 50	4,69 (4,39- 5,03)	4,80±0, 50	4,76 (4,41- 5,11)	0,058	4,72±0, 50	4,69 (4,40- 5,04)	4,81±0, 50	4,80 (4,41- 5,10)	0,252
RBC, интраоперационно, *10 <sup>12</sup> /л	3,95± 0,55	3,95 (3,60- 4,31)	3,94±0, 53	3,94 (3,60- 4,30)	3,96±0, 60	3,98 (3,58- 4,35)	0,527	3,95±0, 55	3,94 (3,59- 4,30)	3,97±0, 55	4,01 (3,65- 4,04)	0,533
RBC, послеоперационно, *10 <sup>12</sup> /л	3,97± 0,53	3,97 (3,61- 4,33)	3,96±0, 52	3,97 (3,61- 4,32)	3,98±0, 59	3,98 (3,62- 4,37)	0,594	3,96±0, 53	3,97 (3,61- 4,32)	4,01±0, 56	4,04 (3,56- 4,40)	0,464
WBC, предоперационно, *10 <sup>9</sup> /л (норма: 4,00-9,00*10 <sup>9</sup> /л)	9,00± 3,51	8,12 (6,60- 10,83)	8,90±3, 22	8,10 (6,60- 10,76)	9,40±4, 49	8,40 (6,66- 11,20)	0,337	8,90±3, 31	8,10 (6,60- 10,70)	10,73±5 ,82	9,79 (7,27- 12,33)	0,008
WBC, интраоперационно, *10 <sup>9</sup> /л	8,88± 3,88	8,10 (6,15- 10,90)	8,80±3, 63	8,20 (6,10- 10,80)	9,23±4, 78	7,98 (6,20- 11,60)	0,809	8,83±3, 80	8,00 (6,10- 10,90)	9,77±5, 13	8,70 (6,20- 11,26)	0,384
WBC, послеоперационно, *10 <sup>9</sup> /л	13,48 ±4,26	13,10 (10,50- 16,00)	13,36± 3,99	13,10 (10,50- 15,60)	13,96± 5,22	13,30 (10,40- 17,10)	0,346	13,39± 4,24	13,10 (10,48- 15,90)	15,14±4 ,35	14,44 (11,30- 17,90)	0,005
HGB, предоперационно, г/л (норма: 117 – 161 г/л)	139,9 ±14,7	140 (131- 150)	139,9± 14,6	140 (131- 149)	142,6± 15,1	143 (132- 153)	0,016	139,7± 14,7	140 (131- 149)	143,5±1 4,7	143,5 (132- 152)	0,121
HGB, интраоперационно, г/л	118,0 ±16,1	119 (107- 129)	117,8± 15,7	118 (107- 129)	118,8± 17,5	120 (107- 130)	0,303	117,9± 16,0	119 (107- 129)	120,5±1 7,1	121,5 (109- 132)	0,278

HGB, послеоперационно, г/л	119,0 ±15,5	119 (108-130)	118,9± 15,2	119 (108-130)	119,3± 16,5	119 (109-130)	0,862	118,9± 15,5	119 (109-130)	120,6±1 6,1	121 (107-132)	0,486
HCT, предоперационно, % (норма: 31,50 – 45,00 %)	41,9± 5,8	41,8 (36,9-46,9)	41,9±5, 8	41,7 (36,9-46,9)	41,9±5, 7	42,0 (36,8-46,4)	0,926	41,9±5, 8	41,8 (36,8-46,9)	41,7±5, 4	42,2 (37,4-46,0)	0,835
HCT, интраоперационно, %	37,3± 6,7	37,2 (31,2-43,4)	37,5±6, 8	37,5 (31,1-43,7)	36,8±6, 3	36,5 (31,3-41,8)	0,280	37,5±6, 7	37,3 (31,1-43,4)	37,7±6, 7	36,9 (32,5-44,9)	0,665
HCT, послеоперационно, %	33,8± 5,7	33,7 (28,9-39,0)	34,0±5, 7	33,9 (29,2-39,0)	33,5±5, 9	33,3 (28,4-39,1)	0,268	33,8±5, 7	33,7 (28,9-38,9)	35,0±6, 1	35,2 (29,1-40,8)	0,156
PLT, предоперационно, *10 <sup>9</sup> /л (норма: 150 – 400*10 <sup>9</sup> /л)	260±7 6	251 (209-301)	264±77	254 (212-307)	245±73	239 (199-282)	p<0,0 01	260±76	251 (210-301)	252±82	235 (195-307)	0,274
PLT, интраоперационно, *10 <sup>9</sup> /л	218±6 9	212 (171-253)	221±70	213 (174-255)	208±66	204 (162-246)	0,027	219±69	212 (172-253)	205±64	199 (165-237)	0,155
PLT, послеоперационно, *10 <sup>9</sup> /л	218±6 6	212 (173-251)	220±66	214 (176-254)	208±65	203 (162-244)	0,022	218±66	212 (173-250)	218±70	203 (173-264)	0,926

Таблица А.7 – Средние значения параметров коагулограммы и достоверность различий по группам

Лабораторный показатель	Mean ±SD для всей выбо рки	Median (IQR) для всей выборк и	Паренхиматозные ВЧК					Эпидуральные ВЧК				
			Mean ±SD, группа контро ля	Median (IQR), группа контро ля	Mean ±SD, группа с ВЧК	Median (IQR), группа с ВЧК	p value	Mean ±SD, группа контро ля	Median (IQR), группа контро ля	Mean ±SD, группа с ВЧК	Media n (IQR), групп а с ВЧК	p value
ПТВ, предоперационно, сек, (норма: 9,40 – 12,50 сек)	12,1± 1,7	11,8 (11,0- 12,7)	12,1±1, 6	11,8 (11,1- 12,7)	12,0±1, 8	11,6 (10,9- 12,7)	0,201	12,1±1, 7	11,8 (11,1- 12,8)	11,6±1,3	11,5 (10,6- 12,1)	0,013
ПТВ, интраоперационно, сек	13,2± 1,9	12,8 (12,0- 14,0)	13,2±1, 8	12,8 (12,0- 14,0)	13,2±2, 2	12,7 (11,8- 14,3)	0,515	13,2±1, 9	12,8 (12,0- 14,1)	12,8±1,6	12,4 (11,8- 13,4)	0,067
ПТВ, послеоперационно, сек	12,5± 1,5	12,3 (11,5- 13,4)	12,6±1, 4	12,3 (11,6- 13,4)	12,5±1, 5	12,2 (11,3- 13,4)	0,414	12,6±1, 5	12,3 (11,5- 13,4)	12,0±1,4	11,9 (11,2- 12,9)	0,011
АЧТВ, предоперационно, сек, (норма: 24,00 – 38,00 сек)	29,4± 5,2	29,2 (25,9- 32,5)	29,5±5, 3	29,3 (26,0- 32,6)	29,1±4, 6	28,9 (25,7- 32,1)	0,373	29,5±5, 1	29,3 (26,0- 32,6)	28,8±5,7	28,3 (24,9- 31,6)	0,203
АЧТВ, интраоперационно, сек	29,3± 18,2	27,4 (24,9- 30,4)	28,7±8, 4	27,4 (25,0- 30,4)	31,8±3 7,4	27,2 (24,8- 30,5)	0,806	28,6±8, 1	27,4 (25,0- 30,4)	42,5±71,3	27,2 (24,7- 30,7)	0,971
АЧТВ, послеоперационно, сек	26,8± 4,4	26,4 (24,2- 28,5)	26,8±4, 2	26,6 (24,3- 28,5)	26,8±5, 1	26,0 (23,5- 29,2)	0,315	26,9±4, 4	26,5 (24,3- 28,7)	26,0±4,7	25,1 (22,5- 28,2)	0,026
Фибриноген, предоперационно, г/л, (норма: 1,74 – 4,04 г/л)	3,81± 1,15	3,67 (3,04- 4,37)	3,80±1, 16	3,64 (3,03- 4,37)	3,86±1, 12	3,72 (3,11- 4,39)	0,364	3,84±1, 15	3,69 (3,04- 4,40)	3,44±1,04	3,35 (2,80- 3,80)	0,008
Фибриноген, интраоперационно, г/л	3,56± 1,01	3,44 (2,86- 4,07)	3,58±1, 01	3,45 (2,87- 4,09)	3,52±1, 02	3,35 (2,77- 4,05)	0,372	3,58±1, 01	3,46 (2,87- 4,10)	3,13±0,91	3,05 (2,61- 3,54)	p<0,0 01

Фибриноген, послеоперационно, г/л	3,97± 1,07	3,82 (3,25- 4,50)	3,97±1, 08	3,82 (3,25- 4,53)	3,95±1, 06	3,89 (3,26- 4,47)	0,874	3,99±1, 07	3,84 (3,28- 4,53)	3,63±1,10	3,38 (2,85- 4,14)	0,004
МНО, предоперационно, ед., (норма: 0,80 – 1,14 ед.)	1,11± 0,17	1,06 (0,99- 1,18)	1,11±0, 17	1,06 (1,00- 1,18)	1,10±0, 19	1,05 (0,98- 1,16)	0,177	1,11±0, 17	1,06 (0,99- 1,18)	1,06±0,14	1,03 (0,96- 1,10)	0,021
МНО, интраоперационно, ед.	1,20± 0,16	1,17 (1,10- 1,27)	1,20±0, 16	1,17 (1,10- 1,27)	1,21±0, 19	1,16 (1,08- 1,31)	0,575	1,20±0, 17	1,17 (1,10- 1,27)	1,16±0,14	1,14 (1,07- 1,21)	0,035
МНО, послеоперационно, ед.	1,14± 0,13	1,12 (1,05- 1,21)	1,14±0, 13	1,12 (1,06- 1,21)	1,14±0, 13	1,12 (1,04- 1,22)	0,323	1,15±0, 13	1,12 (1,05- 1,22)	1,10±0,12	1,09 (1,02- 1,15)	0,010
Минимальный уровень ионизированного Ca <sup>2+</sup> на этапе гемостаза, ммоль/л, (норма: 1,15 – 1,27 ммоль/л)	0,94± 0,15	0,95 (0,85- 1,05)	0,94±0, 15	0,96 (0,86- 1,05)	0,92±0, 15	0,95 (0,82- 1,05)	0,256	0,93±0, 15	0,95 (0,85- 1,05)	0,96±0,14	1,00 (0,83- 1,06)	0,286
Агрегация PLT предоперационно, %, (норма с адф-5: 50,00 – 80,00 %)	62,5± 11,6	64 (54- 73)	62,9±1 1,3	65 (54- 72)	61,6±1 2,6	62,5 (52,5- 73,5)	0,373	62,2±1 1,6	63 (54- 72)	67,6±11,6	71,5 (63-76)	0,082

## Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	№ п/п	ФИО	№ и/б
1	А-ва А.М.	4283	41	К-ва О.В.	53622
2	А-ян М.А.	28318	42	К-ян С.А.	68044
3	Б-ко Л.А.	1361	43	Л-ва В.А.	21639
4	Б-ев М.И.	15946	44	Л-на А.П.	41579
5	Б-н Л.П.	33298	45	Л-х Т.В.	44061
6	Б-ва Г.Ю.	56104	46	Л-их И.С.	46861
7	В-ин Н.С.	15580	47	М-ва Л.А.	2733
8	В-ва Т.А.	54592	48	М-ая Н.И.	18823
9	В-ок М.Х.	55938	49	М-ян Р.А.	20651
10	В-ва С.В.	61773	50	М-ва А.Г.	32828
11	В-ко В.Н.	71429	51	М-ов А.В.	46174
12	Г-ий А.Г.	7180	52	М-на А.Е.	58076
13	Г-ий П.П.	8332	53	М-ва Г.В.	64763
14	Г-ко Г.А.	44351	54	М-на В.В.	70863
15	Г-на В.И.	45740	55	Н-ва Т.В.	20492
16	Г-ин М.И.	50755	56	Н-ко Т.Н.	52961
17	Г-на В.А.	59108	57	П-ук Л.Д.	4250
18	Г-ин М.И.	69437	58	П-ва В.А.	13471
19	Д-ук Л.М.	15107	59	П-ра Е.Е.	15958
20	Д-ин А.В.	19143	60	П-ев А.С.	20661
21	Д-ко Г.Н.	54578	61	П-ич А.И.	28312
22	Е-ва О.Н.	17863	62	П-ко О.Б.	30382
23	Е-ва С.И.	19056	63	П-ин В.Е.	43253
24	Е-ко А.Г.	26247	64	П-ва В.В.	49108
25	Е-ва Г.С.	35111	65	П-ла И.В.	56056
26	З-на Н.В.	32439	66	П-ая И.А.	58032
27	З-ва М.И.	43115	67	П-ов Ю.В.	59700
28	З-ян М.А.	61157	68	П-ко З.П.	68237
29	К-ов Н.Д.	70329	69	Р-ва Х.И-К.	30006
30	К-ва Е.Н.	3597	70	Р-на В.В.	34299
31	К-ва Т.А.	5453	71	Р-ко О.В.	45726
32	К-ко Н.В.	7006	72	Р-ва Л.В.	57664
33	К-ва Т.И.	30317	73	Р-ов А.Д.	62527
34	К-ва В.С.	32583	74	С-ва Л.М.	8200
35	К-ва Т.П.	35546	75	С-ян К.К.	11235
36	К-ко Т.М.	36775	76	С-ва И.Г.	13585
37	К-ва В.А.	40286	77	С-ий П.С.	31196
38	К-ов Н.С.	44637	78	С-ец Н.М.	30018
39	К-ая Л.А.	46490	79	С-ая В.П.	32529
40	К-ун Н.Н.	52063	80	С-ра О.В.	49773
81	С-ва А.С.	53111	124	Г-ко Н.С.	13192
82	С-ва Л.Н.	66103	125	В-ая О.М.	103485
83	С-ян К.К.	67730	126	В-юк Н.Е	92753
84	Т-ба М.Г.	478	127	Г-ян А.В.	51534
85	Т-на Г.М.	1432	128	Г-ер Т.И.	17681
86	Т-ов А.Т.	13105	129	Ш-ва Н.И	73182
87	Т-ов С.А.	26814	130	К-ва Г.П.	61975

88	Т-ва Е.В.	37382	131	С-ва Г.Н.	77399
89	Т-ва С.Н.	58763	132	Д-ва С.Р.	15251
90	Ф-ая Л.Д.	6873	133	Д-ец А.Н.	11399
91	Ф-ко Н.П.	17383	134	К-ов А.А.	72126
92	Ф-ко З.Л.	23664	135	К-ва Н.Н.	61684
93	Ф-ко Е.В.	27514	136	Р-ая Н.А.	111445
94	Ф-ко М.М.	55980	137	Г-ва Л.Я.	93412
95	Ц-ва Н.А.	42857	138	К-ва М.Г.	54087
96	Ш-ва О.С.	132	139	К-ев А.Н.	49637
97	Ш-ик Н.М.	7555	140	Л-ко Н.И.	17721
98	Ш-ко В.В.	48782	141	Л-ва А.В.	116348
99	В-да Л.Н.	15830	142	К-рь Н.М.	73876
100	В-ко М.Ю	115689	143	М-ва Л.П.	14182
101	В-ян М.В.	54733	144	М-ва Л.А.	115910
102	Б-ин А.Н.	112860	145	М-на А.К	116588
103	Б-ко И.А.	83781	146	М-ва М.И.	116262
104	Б-ра М.Л.	112301	147	М-на О.Н.	47742
105	А-ва С.М.	51068	148	Л-ва И.А.	91094
106	А-ев М.К.	2527	149	Л-на Г.Л.	87547
107	А-ди И.А.	34743	150	Л-па Л.Г.	60756
108	Б-ва З.И.	33170	151	М-ия Э.Т.	27183
109	Б-ва Ф.Ж.	49252	152	М-ко Г.С.	20113
110	Б-ая А.М.	55005	153	М-ва А.Д.	18612
111	Б-ыч В.Ф.	39514	154	С-ад Н.П.	15713
112	Б-ий Ю.В.	13804	155	С-ая Л.И.	2784
113	К-ян В.Х.	35815	156	С-ев А.Б.	2414
114	К-ец Л.А.	11813	157	С-ко Р.В.	43662
115	К-ка С.В.	11332	158	С-ко Н.А.	40411
116	К-ко Е.М.	8611	159	П-ая Е.А.	102686
117	З-ко Н.М.	38015	160	Р-ко И.Ю.	82757
118	З-ая Т.В.	30303	161	П-ов Г.В.	48737
119	З-на О.Ф.	14080	162	П-ев В.В.	74843
120	Е-ко Ю.Н.	40979	163	П-ов М.Н.	98456
121	Е-ва С.И.	6942	164	М-ов А.М.	100964
122	Д-ко Л.В.	103161	165	П-ва В.А.	18839
123	Д-ва Т.М.	69880	166	П-ва О.С.	46048
167	П-ва Л.С.	18958	210	Б-уш В.И.	17595
168	Н-ва В.В.	58596	211	А-ва Г.А.К.	К46496
169	Н-ва Р.Э.	36942	212	Д-ва Н.А.	105572
170	М-ая Т.А.	104069	213	Ж-ва Г.В.	33624
171	М-ий А.И.	93779	214	Д-ко Т.В.	63722
172	М-чук О.А.	78327	215	Д-ва Т.М.	58325
173	М-ко Н.Н.	58595	216	Д-ар И.А.	44211
174	С-на Н.Ю.	95552	217	К-ва Т.П.	14869
175	С-ов З.А.	95042	218	К-ва М.В.	11568
176	С-ко Е.А.	91785	219	К-ва Х.И.	10096
177	С-ян Л.Б.	70950	220	К-ко И.Г.	438
178	С-ев В.М.	52923	221	З-ая Л.В.	99867
179	Т-ко Г.М.	105894	222	З-ев Д.П.	95012
180	Т-ва А.Ю.	83166	223	К-ва Н.С.	54410

181	Т-ко В.В.	78046	224	К-ын С.В.	31194
182	Т-ва Н.М.	38526	225	К-ев М.Е.	29535
183	Т-на С.Л.	16549	226	Е-ва Н.С.	48491
184	Т-ва Т.И.	15452	227	З-ва Е.А.	70180
185	С-ва А.В.	104596	228	З-ия Е.Д.	64434
186	С-ва М.С.	108629	229	Л-ев С.И.	78284
187	Щ-на Л.М.	56143	230	Л-на Н.Н.	80515
188	Ш-ик Т.В.	86946	231	Л-ко Е.А.	62111
189	Ч-ав Н.С.	50561	232	Л-ко Е.Е.	45289
190	Х-ко О.А.	103793	233	Л-ец С.В.	27761
191	Х-ва А.З.	16658	234	К-ва Л.П.	83994
192	Х-ко А.М.	6027	235	К-ва Т.И.	78674
193	Ф-на Н.Д.	30728	236	К-ор В.В.	57973
194	У-на Т.М.	116905	237	К-ук В.П.	87733
195	В-ук В.Н.	26575	238	Л-ко В.П.	18082
196	Г-ва С.П.	23612	239	Л-ва Н.Г.	111457
197	Г-ва Н.В.	4465	240	М-ко Г.Н.	23990
198	Б-ва М.А.	78815	241	М-та А.М.	10580
199	Б-на В.Н.	39342	242	П-на Е.П.	72228
200	Б-ва Т.Г.	84541	243	П-на С.С.	63067
201	А-ко В.Б.	3973	244	П-ва А.Р.	40390
202	А-ва А.К.	95000	245	П-ва Т.Н.	36244
203	А-ич М.М.	53087	246	П-ко Д.В.	22542
204	А-ов Л.А.	33725	247	П-ая Н.В.	8777
205	Б-за В.В.	6852	248	О-ва Н.Н.	50237
206	Б-на С.В.	1999	249	О-ко Н.В.	17774
207	Б-ая Л.Г.	260	250	Н-ко Л.Е.	26720
208	Б-ий Ю.В.	111918	251	Н-ва Т.В.	9201
209	Б-ва Л.Е.	26165	252	М-ко А.В.	111465
253	М-ко А.А.	101269	296	К-на В.Н.	8895
254	М-ер О.Н.	87245	297	К-ян Д.Г.	36558
255	М-ка И.Н.	72426	298	К-па О.Н.	60922
256	М-на Л.В.	40685	299	К-на З.И.	70823
257	М-на Т.М.	30573	300	Л-ая Л.И.	4478
258	М-ко В.И.	29084	301	Л-ко Г.П.	25258
259	Ф-ко А.С.	53884	302	Л-на И.В.	62023
260	Ф-ко Н.В.	13346	303	О-ов В.Д.	63304
261	У-ва М.И.	51476	304	Р-ко А.А.	47140
262	Т-на А.А.	111623	305	С-ик Н.Н.	4836
263	Т-ой Н.П.	76383	306	С-ва Л.Б.	49132
264	Т-ко Е.И.	29723	307	Т-ко Н.П.	34171
265	С-ва С.Л.	106022	308	Ф-ва А.М.	15434
266	С-их Н.Л.	80951	309	Х-на Н.И.	11154
267	С-ук А.В.	78235	310	Б-ко Т.А.	100746
268	С-ва А.В.	49323	311	А-нц А.В.	36537
269	С-ая С.М.	49504	312	Б-ая Н.И.	69602
270	С-ко А.А.	38132	313	З-ов В.В.	82454
271	С-ик В.И.	29152	314	Ш-ин В.А.	74264
272	С-ой А.А.	22565	315	Х-ко В.И.	85211
273	С-ва Л.А.	18425	316	К-ва В.П.	99791



274	С-ва О.В.	13499	317	С-ва О.А.	31092
275	С-ий С.Г.	6450	318	П-ко З.К.	5159
276	Б-ик Г.И.	6712	319	П-ва Т.М.	27606
277	П-ко С.А.	24331	320	П-ев Н.В.	22394
278	С-ко С.В.	12967	321	П-ко Л.А.	19772
279	С-ин Н.М.	29758	322	М-ва Г.А.	94397
280	Т-ко В.Н.	36546	323	С-ин С.В.	87330
281	Х-ов М.Ф.	38100	324	С-ов Н.В.	82018
282	К-ко Э.В.	10645	325	С-из М.З.	58279
283	Д-ва О.А.	96022	326	Т-ер Г.Р.	94200
284	М-ва Э.В.	70908	327	Т-иф Ф.Ш.	77032
285	Т-ко С.И.	89208	328	Ш-ва М.И.	10017
286	С-ко С.И.	98491	329	Г-ва А.В.	1783
287	Ш-ий Н.В.	95040	330	Б-ич О.В.	68908
288	П-ин В.И.	23591	331	Б-на О.В.	56576
289	У-с Т.А.	40939	332	Б-ва Т.А.	1123
290	Б-ая Л.А.	60551	333	Б-ва Н.Ф.	11110
291	В-ва Л.Ю.	56139	334	Д-ко В.А.	102116
292	Г-ва Т.Н.	60226	335	Д-ко А.В.	16971
293	З-на М.Я.	12152	336	Д-ва Г.В.	2192
294	И-ов И.Г.	10274	337	И-ов В.И.	107175
295	И-ко Т.В.	35534	338	И-ва Г.Д.	21137
339	К-на О.Л.	47634	382	С-нц Э.В.	79904
340	К-ва Н.Н.	39334	383	А-ев А.П.	12766
341	Л-зе Г.К.	46960	384	А-ов И.А.	18811
342	К-ва Г.П.	81154	385	А-ов Ю.Б.	63643
343	К-ц Т.В.	66481	386	А-ва Е.Б.	66572
344	К-ва С.А.	57730	387	Б-до Л.Н.	8545
345	К-ов В.Н.	94772	388	Б-ев А.Н.	33757
346	К-ец Е.Н.	108982	389	Б-ев В.В.	35982
347	К-ва В.Н.	108649	390	Б-як Н.В.	39203
348	К-рь А.А.	105841	391	Б-ва И.А.	60557
349	П-ая О.А.	100876	392	Б-ев С.С.	71102
350	П-ва И.Л.	97374	393	В-ко О.А.	58756
351	П-на Н.В.	6032	394	Г-ов Ю.Ю.	5123
352	Т-ко Р.А.	96113	395	Г-ко Л.Б.	42259
353	Т-ва Т.В.	46582	396	Г-ва А.В.	48313
354	Р-ва А.И.	5748	397	Г-ша Л.Г.	49759
355	О-ян А.А.	115493	398	Г-аш Г.П.	51545
356	Л-ва Е.М.	85970	399	Д-ас И.И.	2343
357	Б-ах Ю.Г.	58186	400	Д-на И.А.	30483
358	С-ва В.М.	27201	401	Д-ов В.Н.	43028
359	С-ко В.А.	29434	402	Д-ов С.В.	61961
360	Р-в А.С.	26146	403	Д-на А.М.	72174
361	К-ев А.А.	34368	404	Е-ко Н.М.	427
362	К-ва В.В.	51533	405	К-ов А.П.	7071
363	Т-ян Л.И.	35685	406	К-ян В.И.	16230
364	К-ая О.М.	60054	407	К-ян В.А.	19325
365	К-ва В.Я.	94658	408	К-ев Е.В.	39173
366	Х-ва И.Н.	18507	409	К-ко В.А.	40278

367	В-ий П.Е.	47561	410	К-ич С.В.	41900
368	Н-ин Р.Н.	34125	411	К-ов В.К.	47201
369	Г-ов А.В.	92294	412	К-ов А.В.	51498
370	Б-ич Р.А.	109180	413	Л-ин А.Е.	3145
371	Б-ва Т.М.	91308	414	Л-ой А.В.	11176
372	Ш-ян А.М.	21914	415	Л-ов В.И.	27111
373	К-ва В.В.	52025	416	Л-ов В.П.	53643
374	П-рж Т.Н.	89861	417	М-ов С.В.	23318
375	Г-ук А.Х.	56460	418	М-ик А.К.	38677
376	К-ва С.В.	4203	419	М-льд В.Г.	40179
377	Ш-юк Е.А.	85012	420	М-ян Р.Н.	68881
378	Р-ко И.В.	33062	421	Н-ев А.А.	1681
379	Д-ва Т.А.	62132	422	Н-ко Т.И.	24501
380	П-ва З.И.	43752	423	Н-ва Л.П.	26081
381	М-ва Т.В.	103654	424	Н-ов А.В.	68224
425	О-ов С.С.	44745	468	Б-ов Д.В.	17643
426	О-ко Е.Н.	61778	469	Б-ян К.М.	19644
427	О-ва Т.В.	65425	470	К-ва О.В.	21929
428	П-ая Е.В.	8577	471	К-ва Н.Л.	33374
429	П-ая И.Л.	10235	472	К-ов А.С.	31908
430	П-нь В.Н.	15374	473	К-ва Л.А.	11497
431	П-ко С.В.	17956	474	К-ев В.Н.	1335
432	П-ая Т.С.	23056	475	К-ян Ю.К.	116922
433	П-от Е.Н.	31657	476	К-як Ф.Ф.	116794
434	П-ая О.Н.	31574	477	И-ев О.В.	96126
435	П-ий Л.А.	41226	478	Т-ян А.К.	60680
436	Р-ва Л.Г.	14211	479	Б-ов В.В.	90498
437	Р-ев Ш.К-О.	29444	480	Г-ев А.А.	63310
438	Р-ов А.В.	35285	481	П-ва Т.Н.	72599
439	Р-ва М.А.	37500	482	Н-ко А.А.	103042
440	С-ов С.И.	20537	483	К-ян С.Х.	93495
441	С-ев В.Ю.	20660	484	Ч-ин Ю.В.	84372
442	С-ва Н.И.	33597	485	К-на Г.Е.	107763
443	С-ов А.А.	45443	486	Х-од С.Е.	85542
444	С-ко М.Г.	48416	487	К-ва Т.Г.	63952
445	С-ов С.Ю.	55917	488	Т-ик Н.Ф.	102091
446	Т-на Т.В.	19073	489	Щ-на Ю.А.	108905
447	Т-ин В.Б.	50855	490	К-ин В.В.	64274
448	Ф-ин С.Э.	27460	491	Л-ко Г.Г.	110534
449	Х-ов В.А.	43363	492	С-ир Н.Н.	89116
450	Х-ва В.В.	63375	493	К-на Л.В.	107237
451	Ц-ал С.В.	47144	494	Т-ко С.Н.	60297
452	Ч-ва Н.В.	53324	495	С-ев В.В.	80914
453	Ч-ко В.В.	63053	496	П-ян Д.К.	101217
454	Ю-да Е.Д.	70688	497	М-ян Н.Р.	98431
455	Я-мо В.Н.	63853	498	П-ев Е.В.	94133
456	Я-ва А.А.	72965	499	С-хо Т.Р.	60725
457	Д-ин С.Г.	66005	500	К-ко А.В.	72605
458	В-ов А.С.	17629	501	К-ко Е.А.	91773
459	В-ко И.П.	40391	502	К-на Л.М.	102661

460	В-ва О.Е.	51414	503	Г-ай З.А.	91037
461	В-ич С.А.	10056	504	Ш-ра В.А.	95153
462	В-ва П.М.	56623	505	Ч-ев А.С.	62762
463	В-ва С.В.	56817	506	Н-ов Р.Ф.	65311
464	Б-ов С.М.	97441	507	Г-ко О.А.	87729
465	А-ов Д.С.	7851	508	П-да Л.А.	108203
466	Б-ов А.Р.	3422	509	М-ва О.В.	64147
467	Б-ва Г.И.	29845	510	К-ко С.А.	59821
511	К-на Г.И.	57420	554	Д-на И.В.	57490
512	К-ук Т.А.	55227	555	Д-ев Г.А.	24633
513	К-ин Р.А.	55558	556	Г-ко С.А.	73112
514	Л-ва К.Р.	41076	557	Г-ко И.Н.	36873
515	М-ко Е.В.	4568	558	Г-да Г.К.	30585
516	М-ая Е.А.	32795	559	К-ко А.Г.	12578
517	М-оз Л.А.	27257	560	К-ва С.А.	3792
518	С-на Р.Г.	23542	561	И-ий А.И.	112196
519	С-ва О.А.	2788	562	К-ин А.В.	48038
520	Р-ва Г.Л.	29198	563	К-ев В.М.	46327
521	С-ов В.А.	89408	564	К-ая Н.С.	28649
522	П-ун Г.Д.	106326	565	К-ва Т.А.	25918
523	П-ас Е.А.	15099	566	К-на И.М.	20975
524	П-ва Л.Д.	115849	567	З-ий А.В.	79217
525	О-ик Н.И.	48200	568	Е-ов А.А.	19398
526	Н-ез Н.Г.	25215	569	З-ий А.А.	49393
527	Н-уч О.В.	5907	570	З-ов И.Б.	13771
528	С-ва И.А.	69541	571	Л-ев В.Н.	62815
529	С-ко В.Ю.	49165	572	Л-на Л.М.	48544
530	Ш-ян Е.В.	29843	573	Л-ва И.В.	28234
531	Ч-ва И.В.	10776	574	К-ко М.В.	84516
532	Ч-ов Р.А.	5831	575	К-ян Г.А.	76488
533	Ц-ли А.П.	50381	576	К-ов А.А.	73166
534	Х-ва Е.И.	24506	577	К-ов Ф.В.	57515
535	В-ер Е.А.	44088	578	К-ко А.Г.	91472
536	В-ва О.А.	11674	579	К-ев П.А.	91470
537	В-ий А.С.	112486	580	К-ун Л.А.	90355
538	В-ва В.Н.	90889	581	К-ко Е.А.	113975
539	В-ий В.Н.	75941	582	К-ая В.Р.	107138
540	Г-на Т.А.	4468	583	Л-ва Е.В.	13063
541	Б-ко Г.А.	68298	584	Л-ко Л.Т.	1002
542	Б-ва Н.Ю.	108237	585	М-ов Е.И.	22218
543	А-ян С.С.	22446	586	М-ва Т.Г.	7751
544	А-ва Т.В.	15042	587	М-ко С.С.	3461
545	А-ов Н.Ф.	7788	588	Л-ка Е.А.	88452
546	А-ов Д.С.	94222	589	П-ва Л.И.	94981
547	А-ов А.П.	39733	590	П-ый С.В.	92210
548	А-на С.А.	31017	591	П-ий Н.Г.	85088
549	Б-ин Ш.К.	34186	592	П-та Л.И.	79897
550	Ж-ов А.П.	94892	593	П-ва И.В.	54436
551	Д-ов А.В.	71129	594	П-ко Л.Г.	32362
552	Д-ин А.Г.	73847	595	П-ов П.А.	2390

553	Д-ев В.В.	63552	596	П-да С.Н.	111039
597	О-ов С.В.	50189	640	Л-сь Е.Н.	42565
598	О-ик Н.И.	16525	641	Н-ов Г.Н.	13351
599	О-ов С.Н.	111025	642	Н-ия Б.Ш.	42601
600	Н-ва Л.И.	88102	643	П-ян Л.В.	37416
601	Н-та Н.В.	58081	644	П-ог Л.А.	44845
602	Н-ва Н.В.	55489	645	С-ян В.С.	9636
603	Н-ов В.Н.	55591	646	С-ев Н.Я.	38491
604	Н-ин А.А.	26214	647	А-ди М.П.	22309
605	Н-ко А.А.	4294	648	К-ва Л.Н.	25544
606	Н-ов Р.Ф.	112330	649	Г-ус С.В.	43784
607	М-ев Н.Б.	114723	650	Г-ва Н.С.	25072
608	М-ов А.А.	78983	651	Д-ко О.В.	62821
609	М-ко Л.И.	56588	652	Ч-ин А.С.	98651
610	М-ов В.А.	53832	653	П-ун К.В.	95522
611	М-ва Н.В.	50596	654	Ш-ов Н.С.	73025
612	М-ва Н.Е.	52026	655	К-ва О.С.	80019
613	М-ри Д.Н.	43808	656	М-ва А.Н.	87267
614	М-ой В.А.	39352	657	А-ва С.Г.	67716
615	М-ва А.Р.	28288	658	Л-ин Ю.В.	28151
616	Ф-кс О.К.	18248	659	М-ян В.А.	41933
617	У-ва Л.Н.	38848	660	М-ов Е.П.	36014
618	Т-ко В.П.	18737	661	О-на Л.В.	34691
619	С-ов М.А.	108486	662	Т-ва М.В.	34572
620	С-ын В.И.	96346	663	Т-ян Г.Г.	23868
621	С-ва Э.Ю.	71593	664	Т-ва Г.Н.	12193
622	С-ко Н.В.	70843	665	Ц-ов В.М.	65859
623	С-ик М.В.	56510	666	В-ва Т.А.	77100
624	С-ян М.А.	56271	667	Б-ов Ю.А.	82235
625	С-ва Н.С.	23578	668	Д-ев О.А.	90228
626	С-ва О.В.	15763	669	Д-ды Ю.Я.	55935
627	С-ов А.М.	5996	670	Г-на С.П.	111035
628	С-ов А.В.	1214	671	Г-ба Н.Р.	95269
629	Р-ов Д.И.	90761	672	К-на Т.И.	111775
630	Я-ив З.В.	10553	673	К-на И.А.	36695
631	Ш-ин В.П.	13429	674	К-ов Т.А.	74755
632	Р-ов М.Б.	76648	675	К-ко Д.В.	67775
633	С-ва С.И.	52140	676	К-ко Ф.Н.	107608
634	Т-ко Л.А.	61988	677	С-на И.А.	2092
635	Т-на Н.П.	62958	678	Щ-на О.М.	8522
636	В-ов А.В.	20808	679	В-ва О.И.	48304
637	В-ко Н.Н.	45583	680	М-ян А.А.	15962
638	Г-ко Н.И.	9613	681	Н-ва А.В.	54211
639	З-ба А.А.	43155			
682	Р-ко Я.М.	52704	725	Б-ва А.П.	110118
683	Г-ян К.В.	20182	726	Б-ий М.Б.	105227
684	Г-ий В.Н.	82485	727	А-ко В.Э.	59229
685	М-ов Т.В.	103521	728	Б-ва М.М.	34631
686	А-ва Ж.И.	84870	729	Д-на С.С.	94699
687	Г-ва Е.С.	59144	730	К-на Н.Н.	5405

688	К-ый В.Ф.	101946	731	К-на Е.А.	3693
689	Л-па А.Н.	25072	732	И-ва Л.В.	53276
690	С-ва Н.В.	85678	733	К-ко М.Г.	43297
691	Т-ва В.А.	85059	734	Е-ов Б.М.	58509
692	Б-ко О.И.	57729	735	К-ай В.П.	69326
693	В-ий А.Н.	18783	736	К-ая И.М.	92100
694	В-ко Л.Г.	46203	737	М-зе Т.К.	6858
695	Г-ко Т.И.	36314	738	П-на Н.К.	103824
696	Д-ва Т.К.	55462	739	П-ов С.Н.	61437
697	Е-ян Т.Т.	30128	740	М-на Т.В.	93804
698	И-ов С.Н.	30616	741	М-ва Л.В.	75351
699	К-ва Е.Ю.	14781	742	М-ец Н.П.	44617
700	К-ев В.Н.	45835	743	Т-ов А.С.	93081
701	Л-ев Ю.В.	24945	744	С-ов М.В.	86781
702	М-ин П.А.	16847	745	Б-ин В.П.	78948
703	М-ко С.А.	43651	746	К-ва В.П.	55401
704	М-ва Г.А.	54389	747	В-ов С.Д.	29909
705	П-ва О.Б.	20924	748	Д-ва О.А.	59594
706	С-ян В.М.	33331	749	К-ов В.Н.	51910
707	Х-ов Н.И.	41318	750	И-ых Н.А.	58645
708	Б-ов В.М.	49367	751	Б-ин И.Н.	108470
709	Б-ов А.И.	49534	752	Л-ша О.Г.	13609
710	К-ов К.В.	38314	753	Т-ко Т.Н.	16967
711	К-ин В.П.	22821	754	Д-ко И.В.	6706
712	Ж-ов А.С.	30631	755	В-ра А.А.	21714
713	Е-ко А.М.	1061	756	Х-ян Т.М.	66574
714	М-ов В.В.	97924	757	З-ев В.И.	69644
715	К-ов С.В.	95981	758	П-ин Ю.Н.	14943
716	А-ян В.М.	79313	759	Б-ин М.М.	57716
717	Л-ко В.Н.	75367	760	С-рь Е.Г.	63074
718	Д-ая Н.Г.	60010	761	К-ов И.Л.	94039
719	Г-ва О.Ю.	78768	762	П-ко Л.М.	22182
720	Д-ва П.А.	30956	763	Б-ва Н.И.	40956
721	С-ов Т.С.	33476	764	Б-ко В.Д.	112385
722	П-ва Т.С.	5751	765	И-юк М.С.	76700
723	Х-из А.Д.	67307	766	Б-ая Н.М.	92726
724	У-ва И.Г.	8296	767	Ф-ко В.И.	41059
768	К-ов Н.Б.	17143	811	Л-ев С.Н.	20800
769	Е-ов Д.Г.	79728	812	Л-ко Т.А.	89468
770	К-ко В.В.	1557	813	М-ур Е.В.	26792
771	Б-як Н.С.	8534	814	Н-ля А.А.	77615
772	Д-на Л.А.	71497	815	М-ва И.В.	43667
773	А-ян П.К.	95009	816	В-ва Н.С.	48774
774	М-ва С.П.	97336	817	Г-ов А.И.	48241
775	Б-ва Т.Н.	66085	818	З-на А.В.	63973
776	Ч-ев К.М.	6433	819	Е-ва О.А.	94538
777	Д-ва И.В.	44592	820	К-ко С.Н.	76467
778	Р-ко С.Ф.	28397	821	Б-ва Е.Е.	28088
779	Л-ов М.А.	69128	822	Г-рь О.Н.	27237
780	Г-ва Т.И.	93021	823	З-ва В.М.	16778

781	Б-ва А.Ю.	98482	824	Д-ов В.А.	27745
782	Д-ко А.А.	30833	825	М-ва А.П.	27891
783	Р-ий В.В.	67609	826	К-ва Е.В.	28791
784	Я-ко И.Ю.	61916	827	З-ец В.В.	37403
785	А-ва Т.А.	5631	828	К-ва Л.Н.	10102
786	А-ян С.А.	32671	829	А-ев Э.Ш.	30883
787	В-як П.И.	31463	830	К-ий Е.П.	32191
788	Г-ва В.И.	60253	831	П-ко Л.М.	27327
789	К-ва Т.А.	71228	832	П-на В.М.	26488
790	М-ва Л.К.	19313	833	Р-ва В.Н.	21760
791	М-ов А.С.	50612	834	С-ов Ф.А.	72274
792	Н-ая Т.П.	66456	835	Т-ая О.Г.	15372
793	П-ко Г.Л.	25746	836	Ф-ан Ю.И.	99891
794	П-ко Г.В.	32495	837	Ц-ва И.Б.	114016
795	С-ва Н.А.	11762	838	Я-ая О.В.	25941
796	Ш-рц Л.Ф.	20518	839	Я-ая Л.С.	66976
797	А-ва Е.В.	30486	840	М-ва Л.К.	55547
798	Ф-ко С.М.	24725	841	М-ва Л.Г.	46700
799	Т-ов Б.М.	99372	842	Н-ов А.И.	105324
800	Т-ва Л.П.	95574	843	Н-ва Н.Ю.	49449
801	Щ-ва Д.В.	68464	844	К-ва Н.П.	75384
802	Ш-ль А.В.	76161	845	К-ко В.Н.	80517
803	А-ва Н.Ш.	43460	846	К-ва Н.В.	86134
804	А-ва Т.В.	53475	847	К-ко Н.Н.	114945
805	А-ов В.Е.	34131	848	Е-ва Е.Л.	68671
806	Б-ва М.В.	111367	849	И-но Л.В.	110724
807	Б-на М.В.	60714	850	К-ка Н.Ф.	25200
808	П-ян М.Р.	29773	851	А-ва Т.И.	82302
809	Т-юк О.С.	27271	852	Б-на Т.В.	22080
810	К-ва Н.В.	96288	853	Е-ва Г.Ф.	38150
854	В-ин А.А.	8610	897	Г-на Н.С.	31552
855	Б-на Р.Н.	2404	898	К-ак Л.Ф.	15266
856	Г-на Е.И.	87566	899	К-юс В.Б.	6884
857	Г-ая Л.П.	4751	900	К-ва Е.В.	106581
858	Е-ов С.А.	89507	901	И-ва Н.П.	106519
859	А-ва Г.Н.	69680	902	К-ва Л.С.	31761
860	С-ко И.Н.	114750	903	З-ва В.П.	28996
861	А-ян С.С.	29758	904	К-ва Т.Н.	71438
862	А-ха В.Н.	44025	905	К-ва Л.С.	86288
863	Г-зе Н.П.	53270	906	Л-ко О.Ф.	25393
864	Х-ва Л.В.	37273	907	П-ко Т.Е.	103855
865	М-ин Д.Х.Д.	Д74280	908	П-ян О.М.	29838
866	М-ко Е.А.	63834	909	М-ва С.В.	72059
867	М-ов А.И.	51897	910	С-ва Т.Н.	68057
868	Н-ва М.Ф.	58860	911	С-ва Н.Д.	67081
869	О-ва П.М.	47784	912	Т-ля Е.А.	116651
870	П-ва Л.М.	70248	913	Л-ая В.В.	101668
871	П-ов А.И.	99278	914	К-ев В.Г.	7588
872	Р-ин А.И.	67430	915	Ч-на О.Л.	21691
873	С-ев Д.А.	28030	916	Л-ова Т.Ю.	70440

874	Ш-их Т.Д.	97715	917	К-ая С.И.	11227
875	Е-на М.П.	107470	918	С-сь М.В.	18031
876	Е-ко А.В.	101145	919	М-ян А.А.	56165
877	К-ая О.В.	39000	920	С-ий Е.Н.	111707
878	К-на Т.А.	55231	921	Д-ко В.И.	47853
879	М-ян С.В.	83773	922	С-ря Т.А.	15534
880	К-ко А.С.	65217	923	В-ва М.Г.	50369
881	М-ян А.Г.	42876	924	Г-ва М.Н.	1867
882	К-ва Т.А.	57231	925	И-ва В.И.	24351
883	Р-ва И.Б.	58917	926	К-ва Г.А.	58888
884	С-ин В.В.	40390	927	М-ыч Т.П.	50582
885	Ф-ва А.М.	28299	928	П-ова В.В.	30550
886	Х-ва С.В.	10979	929	П-ая В.В.	32215
887	Ш-ко И.И.	5899	930	Р-ва Ж.Г.	16275
888	Ш-ая А.В.	53124	931	Ц-ко Г.И.	70057
889	Л-на К.О.	60525	932	Ч-ка О.В.	68904
890	П-ва Г.В.	102895	933	В-ин В.Н.	64235
891	Р-ва М.В.	44648	934	Б-ва Н.Н.	85398
892	Н-ра А.П.	96700	935	Б-ва О.М.	20448
893	Э-ян С.Г.	37595	936	Ш-юк А.А.	106952
894	В-ва Г.А.	103245	937	Д-ян Р.В.	5214
895	А-ян Б.С.	11771	938	С-ун Е.М.	23606
896	Д-ва В.Я.	101977	939	С-ая А.Н.	10909
940	С-ва Е.Н.	62968	983	С-ин И.В.	67987
941	Ш-на Н.М.	100407	984	Б-ва Е.Н.	57456
942	Б-ва М.	6189	985	Б-ва Т.А.	36028
943	Г-ов О.В.	65016	986	Б-ко В.А.	45437
944	З-на Ф.Е.	76286	987	К-ко А.А.	29174
945	К-ик Л.М.	57911	988	К-ей Л.В.	31974
946	Л-ва М.В.	24008	989	Г-ин В.В.	12382
947	Л-ко Л.Н.	7762	990	С-ко М.А.	104013
948	П-ва Н.Д.	11104	991	Ю-ко В.В.	59830
949	П-да М.Н.	111512	992	Ш-ко М.М.	66974
950	О-ва И.А.	47468	993	А-ва Л.Н.	78849
951	В-ов В.Н.	26682	994	Л-ец И.А.	103396
952	С-ая Г.С.	25275	995	Р-ов М.А.	75373
953	Т-ко Н.Н.	105065	996	Д-ко П.В.	13458
954	К-ия Н.Л.	33184	997	К-уб Н.В.	60698
955	А-ва О.И.	20331	998	П-ин В.А.	16548
956	С-ва И.И.	60293	999	О-ко Н.В.	5331
957	К-ди Ю.С.	55238	1000	О-ов В.А.	99729
958	С-ва Л.Г.	56670	1001	Т-ко В.Т.	31639
959	К-ко И.Л.	34364	1002	Ш-ин А.С.	31311
960	П-ва Л.Р.	42856	1003	В-ва О.А.	111755
961	Г-ва Н.Г.	41418	1004	Б-на Л.Д.	49868
962	К-на В.И.	101106	1005	Б-ар В.И.	32755
963	Т-ко Т.А.	75754	1006	Б-ян Н.Б.	33621
964	Ш-ко Н.М.	59691	1007	Б-ва Е.Н.	5483
965	Б-ая В.П.	98540	1008	Е-ов Д.В.	113455
966	Г-ая Н.А.	54718	1009	Г-ов И.В.	108438

967	П-ая С.Д.	26127	1010	Г-ая А.В.	103136
968	З-ин Н.А.	109734	1011	Г-на Л.В.	102854
969	К-ая С.И.	62174	1012	Г-ян Р.М.	92055
970	У-ва А.А.	22834	1013	И-ов Ю.Р.	82239
971	Б-ев В.В.	2933	1014	З-ев В.Ю.	93761
972	Б-ин Г.Н.	41679	1015	К-ов С.К.	70408
973	В-ик А.М.	20596	1016	К-лы Х.Х.	62513
974	В-ев В.В.	37100	1017	К-ва И.Г.	54595
975	З-га Н.Ф.	39833	1018	О-ва И.С.	72099
976	К-ва Е.Н.	5729	1019	О-ко И.В.	52780
977	К-ва И.А.	34278	1020	Н-на А.А.	78522
978	М-ва Е.Ю.	21089	1021	Н-ев А.И.	68405
979	М-ва О.М.	64678	1022	Н-ва Т.Н.	56759
980	С-ян Б.С.	1553	1023	Ф-ко А.В.	160
981	С-на А.В.	3645	1024	Т-ко Р.Г.	47916
982	С-ва М.В.	20219	1025	С-ая А.А.	89112
1026	К-ин А.А.	62544			
1027	Л-ва Л.Д.	69201			
1028	Б-ая Н.Ф.	46929			
1029	Я-ко В.И.	117116			
1030	П-ло М.Ф.	37089			
1031	М-ов С.Ю.	92300			
1032	В-ов В.В.	25953			
1033	Ш-ен М.Н.	28962			



УТВЕРЖДАЮ  
Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования  
«Кубанский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Алексеев Сергей Николаевич  
« 22 » 01. 2025 г.



### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в учебный процесс кафедры неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по результатам кандидатской диссертации на тему «Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга (факторы риска, клиника, диагностика, лечение)», выполненной аспирантом кафедры неврологии и нейрохирургии Кочаряном Владимиром Эдуардовичем.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии, д.м.н., профессора Г.Г. Музлаева;  
профессора кафедры неврологии и нейрохирургии, д.м.н., профессора М.А. Барабановой;  
профессора кафедры неврологии и нейрохирургии, д.м.н., доцента Н.В. Заболотских.

удостоверяем, что результаты диссертации Кочаряна В.Э. на тему: «Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга (факторы риска, клиника, диагностика, лечение)» внедрены в темы практических, семинарских занятий, а также лекционного материала модуля «общая и частная нейрохирургия» рабочей программы ординатуры специальности 31.08.56 Нейрохирургия.

Заведующий кафедрой  
неврологии и нейрохирургии

д.м.н., профессор Г.Г. Музлаев

Профессор кафедры  
неврологии и нейрохирургии

д.м.н., профессор М.А. Барабанова

Профессор кафедры  
неврологии и нейрохирургии

д.м.н., доцент Н.В. Заболотских

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «Городская больница №4  
города Сочи» министерства здравоохранения

Краснодарского края  
Лукьянченко Игорь Викторович  
« 10 » 09 2024 г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Кочаряна Владимира Эдуардовича по теме «Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга (факторы риска, клиника, диагностика, лечение)» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся удостоверяем, что предложенные в диссертации Кочаряна В.Э. модели расчета рисков послеоперационных кровоизлияний в хирургии опухолей головного мозга внедрены в лечебный процесс нейрохирургического отделения ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК.

Заведующий нейрохирургическим отделением  
ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК

Главный внештатный нейрохирург г. Сочи

Чаус Ю.В.

Заместитель главного врача по медицинской части  
ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК  
доцент кафедры хирургии №1  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н.

Пятаков С.Н.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ Республики Адыгея

Адыгейская республиканская  
клиническая больница

Чеужева Нателла Садбеевна

«18» 09 2024 г.

АКТ

## внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название темы диссертационного исследования:  
«Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга (факторы риска, клиника, диагностика, лечение)».

Название предложения для внедрения: улучшение результатов лечения больных с послеоперационными геморрагическими осложнениями после удаления опухолей головного мозга путем разработки комплекса мер по ранней диагностике, прогнозированию, профилактике и стандартизации лечения.

Автор предложения: Кочарян Владимир Эдуардович, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГБУЗ "НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского".

Предложение усовершенствует оказание хирургической помощи пациентам с первичными и вторичными опухолями головного мозга.

Форма внедрения: в сфере практического здравоохранения.

Уровень внедрения: региональный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: нейрохирургическое отделение ГБУЗ РА АРКБ г. Майкоп.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: внедрение и использование моделей расчета рисков послеоперационных кровоизлияний у нейроонкологических пациентов позволяет периоперационно скорректировать меры профилактики данного типа осложнений.

Заведующий нейрохирургическим отделением к.м.н. Хатхе М.К.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «Городская больница №1  
города Новороссийска» министерства  
здравоохранения Краснодарского края  
Корхмазов Валерий Тамазович



«25» 2024 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Кочаряна Владимира Эдуардовича по теме «Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга (факторы риска, клиника, диагностика, лечение)» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся удостоверяем, что предложенные в диссертации Кочаряна В.Э. модели расчета рисков послеоперационных кровоизлияний в хирургии опухолей головного мозга внедрены в лечебный процесс нейрохирургического отделения ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ КК.

Ответственный за внедрение

Врач-нейрохирург нейрохирургического отделения  
ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ КК.

Каркачев Д.В.

Исполняющий обязанности заведующего нейрохирургическим отделением  
ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ КК.

Паначевный Д.С.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «НИИ-ККБ №1  
им. проф. С.В. Очаповского»  
министерства здравоохранения  
Краснодарского края  
д.м.н., проф., академик РАН  
Порханов Владимир Алексеевич  
« 29 » \_\_\_\_\_ 01 \_\_\_\_\_ 2025 г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, врача - нейрохирурга нейрохирургического отделения №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Кочаряна Владимира Эдуардовича «Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга (факторы риска, клиника, диагностика, лечение)» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся, руководитель нейроневрологического центра, д.м.н., проф. Музлаев Г.Г., заведующий нейрохирургическим отделением №1, к.м.н. Ковалев Г.И., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Кочаряна В.Э. внедрены в лечебную работу. Практическое использование результатов диссертационной работы показало целесообразность их внедрения в лечебный процесс и практику здравоохранения Краснодарского края.

Заведующий  
нейрохирургическим отделением №1  
к.м.н.

 Ковалев Г.И.

Руководитель нейроневрологическим центром  
д.м.н., проф.

 Музлаев Г.Г.