

Риск гиперкоагуляции в дооперационном периоде при опухолевой патологии головного мозга

А. С. Балканов¹, И. Д. Розанов², В. Б. Метелин¹, А. А. Глазков¹, Р. С. Джинджихадзе¹, И. В. Михайлов¹, И. А. Василенко¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва 129110, Российская Федерация

²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, центр амбулаторной онкологической помощи, Москва 125284, Российская Федерация

Развитие венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественной глиомой головного мозга является одной из причин, снижающих у них продолжительность жизни. Вот почему выявление склонности к тромбообразованию является актуальной проблемой современной нейроонкологии.

Цель исследования. Сравнительный анализ коагуляторных показателей крови у пациентов с опухолевой патологией головного мозга в дооперационном периоде, с последующим изучением перспективы использования полученных результатов для увеличения продолжительности жизни.

Материал и методы. В исследование включены 48 пациентов с опухолевой патологией головного мозга: злокачественная опухоль (1 группа) диагностирована у 25 (52,1%) пациентов, доброкачественная опухоль (2 группа) - у 23 (47,9%) пациентов. В дооперационном периоде гиперкоагуляцию устанавливали по результатам теста «Тромбодинамика» и на основании параметров коагулограммы.

Результаты. Венозная тромбоэмболия диагностирована у 4 (8,3%) пациентов. По данным теста «Тромбодинамика» и коагулограммы гиперкоагуляция выявлялась значительно чаще - у 37 (77,1%) и у 19 (39,6%) пациентов соответственно. Результаты теста «Тромбодинамика» указывали, во-первых, на более значимое увеличение скорости образования индуцированного сгустка в 1 группе чем во 2 группе (55 [33; 66] мкм/мин и 40 [32; 52] мкм/мин; $p=0,043$), во-вторых - на тенденцию укорочения времени образования спонтанного сгустка в 1 группе. Параметры коагулограммы указывали на снижение значения показателя АЧТВ в 1 группе ($p=0,003$).

Заключение. В дооперационном периоде у пациентов с опухолевой патологией головного мозга гиперкоагуляция выявляется значительно чаще, чем венозная тромбоэмболия. У пациентов со злокачественной опухолью отмечается более высокая склонность к тромбообразованию. Результаты теста «Тромбодинамика» могут стать ключевыми при разработке схем профилактических мероприятий, направленных на снижение степени гипоксии в зоне опухолевой патологией головного мозга и обеспечения повышения эффективности адъювантной лучевой терапии.

Ключевые слова: гиперкоагуляция, опухолевая патология головного мозга, дооперационный период, коагулограмма, венозная тромбоэмболия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Балканов АС, Розанов ИД, Метелин ВБ, Глазков АА, Джинджихадзе РС, Михайлов ИВ, Василенко ИА. Риск гиперкоагуляции в дооперационном периоде при опухолевой патологии головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023; (3):71-77. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-71-77

The risk of hypercoagulation in patients with brain tumour in the preoperative period

A. S. Balkanov¹, I. D. Rozanov², V. B. Metelin¹, A. A. Glazkov¹, R. S. Dzhindzhikhadze¹, I. V. Mikhailov¹, I. A. Vasilenko¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow 125284, Russian Federation

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow 129110, Russian Federation

The development of venous thromboembolism in patients with brain malignant glioma is one of the reasons of significant decrease in their life expectancy. That is why detection of susceptibility to thrombosis is a relevant problem in modern neuro-oncology.

The aim of the research. The purpose of this study is to perform comparative analysis of the coagulation parameters of blood in patients with brain tumour pathology in the preoperative period with subsequent study of the prospects of using the obtained results to increase their life expectancy.

Material and methods. The study included 48 brain tumour patients: malignant tumour was diagnosed in 25 (52.1%) patients (group 1); benign tumour was detected in 23 (47.9%) patients (group 2). In the preoperative period, hypercoagulation was established according to the results of the "Thrombodynamics" test and based on the parameters of the standard coagulogram.

Results. Venous thromboembolism was only diagnosed in 4 (8.3%) patients. According to the "Thrombodynamics" test and coagulogram, hypercoagulation was detected significantly more often: in 37 (77.1%) and 19 (39.6%) patients, respectively. The "Thrombodynamics" test results indicated that the increase in induced clot formation rate in group 1 was significantly higher than in group 2 (55 [33; 66] $\mu\text{m}/\text{min}$ and 40 [32; 52] $\mu\text{m}/\text{min}$; $p=0.043$). Also, in group 1, according to "Thrombodynamics" test, a tendency to shorten the time of spontaneous clot formation was established. Coagulogram parameters also attested to the decrease in activated partial thromboplastin time in group 1 ($p=0.003$).

Conclusion. In the preoperative period, hypercoagulation is detected much more often than venous thromboembolism in patients with brain tumour. Patients with malignant tumour have a higher tendency to thrombosis. The results of "Thrombodynamics" test may become key in development of schemes for preventive procedures to reduce the degree of hypoxia in the brain tumour zone and for increasing the efficacy of adjuvant radiation therapy.

Key words: hypercoagulation, brain tumour pathology, preoperative period, coagulogram, venous thromboembolism.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Balkanov AS, Rozanov ID, Metelin VB, Glazkov AA, Dzhindzhikhadze RS, Mikhailov IV, Vasilenko IA. The risk of hypercoagulation in patients with brain tumour in the preoperative period. *Siberian Medical Review.* 2023; (3):71-77. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-71-77

В конце 19 века Trousseau впервые описал тромбоз вен нижних конечностей у пациента с висцеральной карциномой. Впоследствии развитие тромбоза вен нижних конечностей или лёгочной артерии у онкологического пациента получило обозначение синдром Труссо. В большинстве публикаций, посвященных проблеме тромбообразования в онкологии, используют обобщающий термин - венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [1].

Пациенты с опухолями головного мозга находятся в зоне высокого риска развития ВТЭ - диагностируется в 3% - 11,1% случаев [2,3,4]. Как правило публикуются данные о статистике выявления ВТЭ после плановой краниотомии у пациентов с глиомой (grade 1-4), менингиомой, лимфомой или с метастазами в головной мозг [5,6]. У таких пациентов вероятность ВТЭ увеличивается с возрастом, при наличии моторного дефицита, использовании стероидов и наличии сопутствующей патологии [2,4,6,7]. Только тромбоз вен голени (ТВГ) наблюдается у 8,5% пациентов, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – у 1,7% пациентов, ТВГ и ТЭЛА – у 1,7% пациентов [3,8,9]. У 2 - 7% пациентов с онкопатологией головного мозга ВТЭ протекает бессимптомно [9,10].

Развитие ВТЭ в случае опухолевой патологии головного мозга (ОПГМ) достоверно снижает продолжительность жизни, например, у пациентов со злокачественной глиомой с 18,3 мес. до 15,7 мес. [11]. В этой связи раннее выявление, в дооперационном периоде, причин, обуславливающих развитие ВТЭ и назначе-

ния адекватной антикоагулянтной терапии, позволит в перспективе нивелировать её негативное влияние на выживаемость. Наиболее вероятной причиной ВТЭ считается развитие гиперкоагуляционного синдрома (гиперкоагуляции) - склонности к тромбообразованию. В свою очередь среди причин гиперкоагуляции (ГК) рассматривают избыточную секрецию опухолевыми клетками микровезикул, содержащих такие коагулологические факторы, как тканевый фактор, фактор свёртывания крови VIII, фактор Виллебранда [12,13].

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ коагуляторных показателей крови, включающих параметры теста «Тромбодинамика» («ТД») и стандартной коагулограммы, у пациентов с ОПГМ в дооперационном периоде, с последующим изучением перспективы использования полученных результатов для увеличения продолжительности жизни.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках НИР № 123030600030-6. В исследование включены 48 пациентов (медиана возраста - 56 [45; 65] лет) с ОПГМ (табл. 1). У 25 (52,1%) пациентов по результатам морфологического исследования операционного материала диагностирована злокачественная опухоль (1 группа): глиома grade 4 (мультиформная глиобластома) – у 17 (35,4%) пациентов, метастазы в головной мозг - у 6 (12,5%) пациентов, лимфома - у 2 (4,2%) пациентов. Доброкачественная опухоль диагностирована

Таблица 1

Характеристика 48 пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of 48 patients included in the study

показатель		n (%)	
пациенты		48 (100%)	
пол	мужчины	24 (50%)	
	женщины	24 (50%)	
возраст	< 60 лет	27 (56,2%)	
	≥ 60 лет	21 (43,8%)	
морфология	глиома grade 4	17 (35,4 %)	
	метастазы в головной мозг	6 (12,5%)	
	лимфома головного мозга	2 (4,2%)	
	менингиома grade 1	10 (20,8%)	
	глиома grade 2	6 (12,5%)	
	невринома grade 1	5 (10,4%)	
	аденома гипофиза	2 (4,2%)	
тромбоэмболия вен нижних конечностей (ВТЭ)		4 (8,3%)	
есть гиперкоагуляция («ТД»)		37 (77,1%)	
		увеличение V	15 (31,2%)
		увеличение V+Trp	22 (45,8%)
нет гиперкоагуляции		11 (22,9%)	
есть гиперкоагуляция (коагулограмма)		19 (39,6%)	
		укорочение АЧТВ (<25,4 сек)	11 (22,9%)
		снижение МНО (≤0,9)	4 (8,3%)
		повышение фибриногена (>4,7 г/л)	10 (20,8%)
есть гиперкоагуляция («ТД»/коагулограмма)		13 (27,1%)	
смерть в послеоперационном периоде (30 дней)		2 (4,2%)	

у 23 (47,9%) пациентов (2 группа): менингиома grade 2 - у 10 (20,8%) пациентов, глиома grade 2 (диффузная астроцитома) – у 6 (12,5%) пациентов, невринома grade 1 - у 5 (10,4%) пациентов, аденома гипофиза – у 2 (4,2%) пациентов.

Забор крови осуществлялся при госпитализации в нейрохирургический стационар, где пациенту в дальнейшем была выполнена резекция опухоли. ГК устанавливали по результатам «ТД» и на основании параметров стандартной коагулограммы. В рамках «ТД» анализировали следующие показатели: скорость образования сгустка, индуцированного тканевым фактором (V, норма – 20 – 29 мкг/мин) и образование спонтанного сгустка (Trp, норма – спонтанный сгусток не образуется). Стандартные параметры коагулограммы включали: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, норма – 25,4 – 39,9 сек), международное нормированное отношение (МНО) (норма – 0,9 – 1,2), фибриноген крови (норма 2,8 – 4,7 г/л). Признаком ГК считали изменение одного или нескольких из выше приведенных показателей: увеличение V (>29 мкг/мин), образование Trp, укорочение АЧТВ (<25,4 сек), снижение МНО (<0,9), повышению концентрации фибриногена (>4,7г/л) [14].

Статистический анализ был выполнен в среде R Studio (v. 2022.07.1), с помощью языка R (v. 4.1.2) и пакета gtsummary (1.4.1) [15]. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]), для качественных – абсолютные и относительные частоты (n (%)). Сравнение частот качественных признаков в двух группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Уровень ошибки первого рода (α) был установлен равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В дооперационном периоде ГК по данным «ТД» была выявлена у 37 (77,1%) пациентов (табл. 1). Только увеличение V отмечено у 15 (31,2%) пациентов, увеличение V и образование Trp - у 22 (45,8%) пациентов. Медиана увеличения V (37 пациентов) составила 48 [32; 64] мкг/мин, медиана временного интервала образования Trp (22 пациента) - 14 [11; 21] мин. По данным коагулограммы ГК имела место только у 19 (39,6%) из 48 пациентов. Наиболее часто обнаружено укорочение АЧТВ и повышение уровня фибриногена - у 11 (22,9%) и у 10 (20,8%) пациентов соответственно. У 4 (8,3%) пациентов установлено значение МНО менее 0,9. Только у 13 (27,1%) из 48 пациентов ГК диагностирована по данным и «ТД» и коагулограммы.

Тромбоз вен нижних конечностей диагностирован у 4 (8,3%) из 48 пациентов. По данным «ТД», ГК имел место только у 1 пациента, по данным коагулограммы - у 3 из 4 пациентов с ВТЭ.

В послеоперационном периоде (30 дней) скончались 2 (4,2%) пациента. По данным «ТД», у обоих из них зафиксировано увеличение V и образование Trp.

Таблица 2

Частота выявления гиперкоагуляции в предоперационном периоде на основании параметров теста «Тромбодинамика» и коагулограммы в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса головного мозга

Table 2

The frequency of hypercoagulation detection in the preoperative period according to the «Thrombodynamics» test and coagulogram, depending on the degree of malignancy of the brain tumour

показатель		злокач. опухоль ¹	доброкач. опухоль ¹	значение p ²
тест «Тромбодинамика»	гиперкоагуляция n(%)			0,6
	есть	20 (80,0%)	17 (73,9%)	
	нет	5 (20,0%)	6 (26,1%)	
	признаки гиперкоагуляции n(%)			0,3
	V	6 (24,0%)	9 (39,1%)	
	V+Trp	14 (56,0%)	8 (34,8%)	
	выраженность признака гиперкоагуляции Me			
V (≥29мкм/мин)	55 [33; 66]	40 [32; 52]	0,043	
Trp (мин)	13 [8; 16]	21 [17; 27]	0,070	
коагулограмма	гиперкоагуляция n(%)			0,067
	есть	13 (52,0%)	6 (26,1%)	
	нет	12 (48,0%)	17 (73,9%)	
	признаки гиперкоагуляции n(%)			
	АЧТВ (<25,4сек)	10 (40,0%)	1 (4,3%)	0,003
	МНО (<0,9)	2 (8,0%)	2 (8,7%)	>0,9
фибриноген > 4,7г/л	5 (20,0%)	5 (21,7%)	>0,9	

¹Медиана - Me [25%; 75%]

²Критерий Манна - Уитни; Критерий Хи-квадрат

По данным коагулограммы ГК (укорочение АЧТВ) имела место только у 1 пациента.

Дальнейшее изучение ГК осуществлялось в зависимости от злокачественности опухоли (таблица 2). Возраст пациентов со злокачественной (1 группа – 25 пациентов) и доброкачественной (2 группа – 23 пациента) ОПГМ существенно не отличался ($p=0,3$) и составил 61 [50; 66] год и 53 [44; 64] года соответственно. По данным «ТД» как в 1, так и во 2 группах ГК диагностирована с одинаковой частотой - у 20 (80%) и у 17 (73,9%) пациентов соответственно ($p=0,6$). Частота только увеличения V или сочетанного увеличения V и образования Trps так же существенно не различались в обеих группах ($p=0,3$) (таблица 2). При сравнительном анализе значений увеличения V оказалось, что в 1 группе этот показатель значительно выше ($p=0,043$), чем во 2 группе - 55[33; 66] мкм/мин и 40[32; 52] мкм/мин соответственно (таблица 2). В 1 группе так же оказалось короче время образования Trps (1 группа - 13[8; 16] мин., 2 группа - 21[17;

27] мин. соответственно). Однако при статистической обработке данных было установлено, что по данному показателю различие значений ($p=0,07$) является лишь отображением тенденции. По данным коагулограммы ГК диагностирована чаще в 1 группе, чем во 2 группе – у 13 (52,0%) и у 6 (26,1%) пациентов соответственно (табл. 2). После статистической обработки данных ($p=0,067$) стало ясно, что это так же лишь отображение тенденции. Частота снижения МНО ниже 0,9 и повышение уровня фибриногена не зависели от злокачественности опухолевого процесса, зато снижение значения показателя АЧТВ ниже 25,4 сек значительно чаще ($p=0,003$) выявлялось в 1 группе пациентов.

На заключительном этапе исследования проведен сравнительный анализ некоторых клинико – морфологических показателей в зависимости от результата выявления ГК. Так у пациентов с ГК (37 пациентов), диагностированной с использованием «ТД» (таблица 3), отмечен статистически значимый более высокий

Таблица 3

Клинико – лабораторные показатели у пациентов с гиперкоагуляцией на основании параметров теста «Тромбодинамика»

Table 3

Clinical and laboratory parameters in patients with hypercoagulation according to the «Thrombodynamics» test

показатели	гиперкоагуляция есть, N = 37 ¹	гиперкоагуляции нет, N = 11 ¹	значение p ²
возраст (лет)	55 [44; 65]	59 [51; 66]	0,5
общий белок (г/л)	69 [63; 76]	64 [60; 70]	0,10
глюкоза (ммоль/л)	6,30 [5,50; 7,60]	6,00 [5,90; 6,35]	>0,9
АлТ (ед/л)	34 [22; 46]	34 [20; 52]	0,8
АсТ (ед/л)	24 [19; 30]	24 [19; 31]	0,6
эритроциты (10 ¹² /л)	4,63 [4,45; 5,02]	4,88 [4,34; 5,28]	0,4
гемоглобин (г/л)	142 [133; 155]	143 [128; 154]	>0,9
тромбоциты (10 ⁹ /л)	254 [213; 307]	191 [148; 240]	0,034
лейкоциты (10 ¹² /л)	7,4 [5,6; 11,0]	10,3 [6,6; 11,3]	0,3
нейтрофилы (10 ⁹ /л)	6,0 [3,7; 9,2]	7,3 [4,8; 9,4]	0,4
лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,60 [0,90; 1,90]	1,30 [0,95; 1,55]	0,5
НЛК	4,1 [2,1; 7,8]	5,2 [4,1; 7,4]	0,3
¹ Медиана - Ме [25%; 75%]			
² Критерий Манна - Уитни			
НЛК – нейтрофил лимфоцитарный коэффициент			

Таблица 4

Клинико – лабораторные показатели у пациентов с гиперкоагуляцией на основании параметров коагулограммы

Table 4

Clinical and laboratory parameters of patients with hypercoagulation according to coagulogram data

показатели	гиперкоагуляция да, N = 19 ¹	гиперкоагуляции нет, N = 29 ¹	значение p ²
возраст (лет)	61 [51; 65]	55 [44; 63]	0,4
общий белок (г/л)	63 [58; 70]	70 [68; 76]	0,026
глюкоза (ммоль/л)	5,90 [5,35; 7,00]	6,20 [5,70; 7,60]	0,3
АлТ (ед/л)	35 [24; 45]	34 [19; 50]	0,5
АсТ (ед/л)	26 [21; 31]	23 [18; 30]	0,3
эритроциты (10 ¹² /л)	4,76 [4,19; 5,10]	4,64 [4,51; 5,16]	0,5
гемоглобин (г/л)	145 [128; 155]	142 [133; 152]	0,7
тромбоциты (10 ⁹ /л)	238 [192; 286]	238 [192; 300]	>0,9
лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,8 [8,1; 13,2]	6,7 [5,4; 10,7]	0,024
нейтрофилы (10 ⁹ /л)	6,8 [5,4; 12,0]	5,1 [3,5; 8,7]	0,049
лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,60 [0,90; 1,80]	1,40 [1,00; 1,90]	>0,9
НЛК	7,1 [3,4; 8,2]	4,1 [2,1; 7,2]	0,065
¹ Медиана - Ме [25%; 75%]			
² Критерий Манна – Уитни			
НЛК – нейтрофил лимфоцитарный коэффициент			

уровень тромбоцитов крови (в границах референтных значений). Если ГК диагностирована на основании параметров коагулограммы (19 пациентов) (таблица 4), то у таких пациентов имели место снижение уровня белка, увеличение лейкоцитов и нейтрофилов крови. Так же установлена тенденция ($p = 0,065$) повышения нейтрофил лимфоцитарного коэффициента крови (НЛК) у таких пациентов.

У пациентов со злокачественной ОПГМ (ГБ, лимфома) ВТЭ в течении 4 месяцев после краниотомии диагностируется в среднем в 10 – 30% случаев [9,10,16]. При менингиоме и метастатическом поражении головного мозга ВТЭ выявляется реже – у 3% - 4,9% пациентов [5,6]. Развитие ВТЭ оказывает негативное влияние на продолжительность жизни пациентов с ОПГМ, поэтому понятен интерес к патогенезу этого явления. Известны факторы, провоцирующие развитие ВТЭ в послеоперационном периоде. К их числу относят выполнение краниотомии, пожилой возраст, тромбоз в анамнезе, парез, ожирение, размер глиомы более 5 см, наличие резидуальной опухоли, рецидив глиомы, high grade глиома, гиперэкспрессию EGFRviii, мутацию PTEN, проведение гормонотерапии, химио- или таргетной терапии [6,10,17]. Довольно часто для оценки рисков развития ВТЭ в клинике используется шкала Хорана (Khorana score), включающая и некоторые лабораторные показатели (гемоглобин < 10 g/dL, лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/L$, тромбоцитоз $\geq 350 \times 10^9/L$, повышение уровня Д-димера [18]. Лишь в одной публикации мы обнаружили данные, свидетельствующие о том, что в дооперационном периоде ВТЭ у пациентов с ГБ диагностируется тоже достаточно часто – в 6,9% случаев [10].

Наиболее вероятной причиной ВТЭ у пациентов с ОПГМ, в том числе в дооперационном периоде, считают ГК, обусловленную избыточной секрецией опухолевыми клетками коагуляторных факторов. Нельзя исключить, что развитие ГК до краниотомии отчасти обуславливает гипоксию паренхимы мозга или резидуальной опухоли, что крайне негативно сказывается как на функциональном состоянии пациента (низкий индекс Карновского), так и на эффективности адьювантной лучевой терапии (алТ). Публикуются данные, например, о негативном влиянии высокого уровня фибриногена, одного из признаков ГК [14], в дооперационном периоде, на выживаемость пациентов с диффузной глиомой [19] и ГБ [20,21]. В этой связи понятно, что результаты изучения ГК при ОПГМ в дооперационном периоде могут стать ключевыми в рамках разработки мер, направленных на увеличение продолжительности жизни в этой категории пациентов.

В рамках настоящего исследования мы установили, что в дооперационном периоде ГК у пациентов с ОПГМ диагностируется значительно чаще, чем ВТЭ. Так на основании параметров «ТД» и коагулограммы ГК выявлена у 77,1% и у 39,6% пациентов соответственно. В этот же период времени ВТЭ диагностирована лишь у 8,3% пациентов. Выше приведенные результаты свидетельствуют о том, что частота выяв-

ления ГК зависит от способа исследования и может диагностироваться у большинства пациентов с ОПГМ в дооперационном периоде. Учитывая, что именно ГК в сосудах микроциркуляторного русла ложа удаленной пГБ может существенно повысить степень гипоксии в резидуальной опухоли, ГК следует рассматривать как одну из наиболее реальных причин высокой радиорезистентности и, как следствие, низкой эффективности алТ [22]. То, что только у 27,1% пациентов признаком ГК стали одновременно данные и «ТД» и коагулограммы мы считаем следствием того, что в зависимости от способа диагностики имеет место выявление нарушений различных этапов свертываемости крови, а значит необходимо дальнейшее изучение алгоритма комплексного применения выше указанных способов диагностики. Об этом же свидетельствуют и противоречивые данные, полученные при использовании «ТД» и коагулограммы у пациентов с ВТЭ. Выявление ГК у 2 пациентов, погибших в послеоперационном периоде, наталкивает на мысль, что данные «ТД» могут быть так же с успехом использованы и как предиктор послеоперационной смертности при лечении ОПГМ.

По литературным данным, риск ВТЭ наиболее высок в случае злокачественной глиомы головного мозга [23], что дает основания предполагать, что и ГК будет выявляться значительно чаще у таких пациентов. В нашем исследовании, используя «ТД», мы не обнаружили изменения частоты выявления ГК в зависимости от злокачественности ОПГМ. Однако существенно выше ($p=0,043$) оказался все же показатель увеличения V в группе со злокачественной онкопатологией, чем у пациентов с доброкачественной патологией. Выше приведенный факт, а также то, что была обнаружена тенденция ($p=0,07$) укорочения временного интервала образования Trp в 1 группе дает нам право утверждать, что у пациентов со злокачественной ОПГМ по данным «ТД» имеет место более высокая склонность к тромбообразованию. Данные коагулограммы так же свидетельствуют об этом - установлено достоверно более частое выявление снижения АЧТВ при злокачественной, чем при доброкачественной онкопатологии.

Известно, что некоторые лабораторные показатели используются в качестве предикторов ВТЭ у пациентов с ОПГМ [18]. Закономерно предположить, что они же могут быть предикторами ГК, в том числе и в дооперационном периоде. В нашем исследовании у пациентов с ГК по данным «ТД» выявляется более высокий уровень тромбоцитов. По данным же коагулограммы в случае ГК определяется снижение уровня протеина, повышение лейкоцитов и нейтрофилов крови. Выявленные нами изменения лабораторных показателей у пациентов с ГК соответствуют принципам прогнозирования ВТЭ у онкологических пациентов, что лишний раз подтверждает целесообразность использования «ТД» для выявления склонности к тромбообразованию. Следует отметить, что мы так же обнаружили тенденцию повышения НЛК

у пациентов, ГК у которых была выявлена по данным коагулограммы. Известно, что при глиоме или ГБ на выживаемость негативное влияние оказывает показатель НЛК, если до операции он был $> 4 - 5$ [24,25,26], в том числе и у пожилых пациентов [27,28]. Наши данные могут свидетельствовать о том, что высокий НЛК отображает в том числе и склонность к тромбообразованию в дооперационном период, что и оказывает негативное влияние на результаты лечения в этой группе пациентов.

Выше приведенные данные свидетельствуют о высоком риске развития ГК в дооперационном периоде у пациентов с ОПГМ и могут стать ключевым элементом, определяющим степени гипоксии в зоне операционного ложа. На основании представленных результатов появляется возможность разработать схему профилактических мероприятий с целью снижения риска гипоксии, что обеспечит повышение эффективности АЛТ.

Литература / References

1. Воробьев АВ, Макацария АД, Чабров АМ, Савченко АА. Синдром Труссо: современный взгляд на проблему. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(4): 85-94. [Vorobyov AV, Makatsaria AD, Chabrova M, Savchenko A A. Trousseau syndrome: a modern view of the problem. *Journal of Obstetrics and Women Diseases*. 2015;64(4): 85-94. (In Russian)] DOI: 10.17816/JOWD64485-94
2. Rinaldo L, Brown DA, Bhargav AG, Rusheen AE, Naylor RM, Gilder HE, Monie DD, Youssef SJ, Parney IF. Venous thromboembolic events in patients undergoing craniotomy for tumor resection: incidence, predictors, and review of literature. *Journal of Neurosurgery*. 2019;132(1):10-21. DOI: 10.3171/2018.7.JNS181175
3. Kaewborisutsakul A, Tunthanathip T, Yuwakosol P, Inkate S, Pattharachayakul S. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following craniotomy for intracranial tumors: a cohort study. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2020;15(1):31-38. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_351_19
4. Buchanan IA, Lin M, Donoho DA, Patel A, Ding L, Amar AP, Giannotta SL, Mack WJ, Attenello F. Predictors of venous thromboembolism after nonemergent craniotomy: a nationwide readmission database analysis. *World Neurosurgery*. 2019;(122):e1102-e1110. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.237
5. Gupta S, Dawood H, Giantini Larsen A, Fandino L, Knelson EH, Smith TR, Lee EQ, Aizer A, Dunn IF, Bi WL. Surgical and peri-operative considerations for brain metastases. *Frontiers in Oncology*. 2021;(11):662943. DOI: 10.3389/fonc.2021.662943
6. Gerber DE, Segal JB, Salhotra A, Olivi A, Grossman SA, Streiff MB. Venous thromboembolism occurs infrequently in meningioma patients receiving combined modality prophylaxis. *Cancer*. 2007;109(2):300-5. DOI: 10.1002/cncr.22405
7. Parmontree P, Ketprathum P, Ladnok T, Meeaium S, Thanaratsiriworakul T, Sonhorm U. Predictive risk factors

for venous thromboembolism in neurosurgical patients: A retrospective analysis single center cohort study. *Annals of Medicine and Surgery (London)*. 2022;(77):103628. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103628

8. Muster V, Gary T. Contrasts in glioblastoma-venous thromboembolism versus bleeding risk. *Cells*. 2021;10(6):1414. DOI: 10.3390/cells10061414

9. Thaler J, Ay C, Kaider A, Reitter E, Haselböck J, Mannhalter C, Zielinski C, Marosi C, Pabinger Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2014;16(12):1645-1651. DOI: 10.1093/neuonc/nou106

10. Kaptein FHJ, Stals MAM, Kapteijn MY, Cannegieter SC, Dirven I, van Duinen SG, van Eijk R, Huisman MV, Klaase EE, Taphoorn MJB, Versteeg HH, Buijs JT, Koekkoek JAF, Klok FA. Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(7):1665-1673. DOI: 10.1111/jth.15739

11. Streiff MB, Ye X, Kickler TS, Desideri S, Jani J, Fisher J, Grossman SA. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;124(2):299-305. DOI: 10.1007/s11060-015-1840-z

12. Yekula A, Yekula A, Muralidharan K, Kang K, Carter BS, Balaj L. Extracellular Vesicles in Glioblastoma Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2020;(10):3137. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03137

13. Sabbagh Q, André-Grégoire G, Alves-Nicolau C, Dupont A, Bidère N, Jouglar E, Guével L, Frénel JS, Gavard J. The von Willebrand factor stamps plasmatic extracellular vesicles from glioblastoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):22792. DOI: 10.1038/s41598-021-02254-7

14. Урнова ЕС, Покровская ОС, Грачева МА, Васильев СА, Гемджян ЭГ, Тарандовский ИД, Менделеева ЛП. Гиперкоагуляционный синдром при множественной миеломе. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):73-79. [Urnova ES, Pokrovskaja OS, Gracheva MA, Vasil'ev SA, Gemdzhian EG, Tarandovskii ID, Mendeleeva LP. Hypercoagulability in multiple myeloma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014. 86(7): 73-79. (In Russian)]

15. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gtsummary package. *The R Journal* 2021;(13):570-80. DOI: 10.32614/RJ-2021-053

16. Mahajan A, Brunson A, Keegan THM, Rosenberg A, Wun T. High incidence of venous thromboembolism and major bleeding in patients with primary CNS lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. 2020; 61(11):2605-2613. DOI: 10.1080/10428194.2020.1780584

17. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncology*. 2012;14 (4):73-80. DOI: 10.1093/neuonc/nos197

18. van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, Zhou Q, Noble S, Crowther M, Briel M, Garcia D, Lyman GH, Macbeth F,

Griffiths G, Iorio A, Mbuagbaw L, Neumann I, Brozek J, Guyatt G, Streiff MB, Baldeh T, Florez ID, Gurunlu Alma O, Agnelli G, Ageno W, Marcucci M, Bozas G, Zulian G, Maraveyas A, Lebeau B, Lecumberri R, Sideras K, Loprinzi C, McBane R, Pelzer U, Riess H, Solh Z, Perry J, Kahale LA, Bossuyt PM, Klerk C, Büller HR, Akl EA, Schünemann HJ; IPDMA heparin use in cancer patients research group. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):1940-1951. DOI: 10.1111/jth.14824

19. Han S, Qu FW, Wang PF, Liu YX, Li SW, Yan CX. Development and validation of a nomogram model based on hematological indicators for predicting the prognosis of diffused gliomas. *Frontiers in Surgery*. 2022;(9):803237. DOI: 10.3389/fsurg.2022.803237

20. Wang PF, Meng Z, Song HW, Yao K, Duan ZJ, Yu CJ, Li SW, Yan CX. Preoperative changes in hematological markers and predictors of glioma grade and survival. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:886. DOI: 10.3389/fphar.2018.00886

21. Zhao C, Li L, Guo X, Song D, Wang M, Zhai Y, Yang F, Xue Y, Wei X. Preoperative predictors of early mortality risk in isocitrate dehydrogenase-wild-type glioblastoma patients treated with standard therapy. *Cancer Management and Research*. 2021;(13):1159-1168. DOI: 10.2147/CMAR.S290053

22. Aiyappa-Maudsley R, Chalmers AJ, Parsons JL. Factors affecting the radiation response in glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*. 2022;4(1):156. DOI: 10.1093/onoajnl/vdac156

23. Eisele A, Seystahl K, Rushing EJ, Roth P, Le Rhun E, Weller M, Gramatzki D. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *European Journal of Neurology*. 2022;29(8):2386-2397. DOI: 10.1111/ene.15404

24. Guo X, Jiao H, Zhang T, Zhang Y. Pre-Treatment and Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognostic Value of Glioblastoma: A Meta-Analysis. *Brain Sciences*. 2022;12(5):675. DOI: 10.3390/brainsci12050675

25. Lei YY, Li YT, Hu QL, Wang J, Sui AX. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):152. DOI: 10.1186/s12957-019-1686-5

26. Lopes M, Carvalho B, Vaz R, Linhares P. Influence of neutrophil-lymphocyte ratio in prognosis of glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;136(1):173-180. DOI: 10.1007/s11060-017-2641-3

27. Wang DP, Kang K, Lin Q, Hai J. Prognostic significance of preoperative systemic cellular

inflammatory markers in gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(1):179-188. DOI: 10.1111/cts.12700

28. Jarmuzek P, Kot M, Defort P, Stawicki J, Komorzycza J, Nowak K, Tylutka A, Zembron-Lacny A. Prognostic values of combined ratios of white blood cells in glioblastoma: a retrospective study. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(12):3397. DOI: 10.3390/jcm11123397

Сведения об авторах

Балканов Андрей Сергеевич, д.м.н., в.н.с., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: 8(916)1192029, e-mail: andreybalkanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1601-9780>

Розанов Иван Дмитриевич, врач – онколог, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина; адрес: Российская Федерация, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр-д, д.5; тел.: +7(916)2924600; e-mail: oncolog.rozanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>

Метелин Владислав Борисович, к.м.н., в.н.с., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(926)5268005; e-mail: verrv01@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0600-5272>

Глазков Алексей Андреевич, к.м.н., с.н.с., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: 8(916)503009, e-mail: aaglazkov@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6122-0638>

Джнджихадзе Реваз Семенович, д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(916)1519868; e-mail: brainsurg77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3283-9524>

Михайлов Илья Владимирович, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(916)6970308; e-mail: doctor_mikhailov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6963-5729>

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, улица Щепкина, д.61/2, тел.: +7(903)2270379, e-mail: vasilenko0604@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

Author information

Andrey S. Balkanov, Dr.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)1192029; e-mail: andreybalkanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1601-9780>

Ivan D. Rozanov, oncologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Outpatient Cancer Care Center; Address: 5, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, Russian Federation 125284; Phone: +7(916)2924600; e-mail: oncolog.rozanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>

Vladislav B. Metelin, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(926)5268005; e-mail: verrv01@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0600-5272>

Alexey A. Glazkov, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 125284; Phone: +7(916)2503009; e-mail: aaglazkov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>

Revaz S. Dzindzhikhadze, Dr.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)1519868; e-mail: brainsurg77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3283-9524>

Ilya V. Mikhailov, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)6970308; e-mail: doctor_mikhailov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6963-5729>

Irina A. Vasilenko, Dr.Med.Sci., professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(903)2270379, e-mail: vasilenko0604@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

Дата поступления 07.02.2023

Дата рецензирования 10.04.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 07 February 2023

Revision Received 10 April 2023

Accepted 25 May 2023