

# Оценка встречаемости факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

## Для корреспонденции:

Константин Анатольевич Пищулов,  
[pishchulov.k@gmail.com](mailto:pishchulov.k@gmail.com)

Поступила в редакцию 12 декабря 2022 г.  
 Исправлена 7 апреля 2023 г. Принята  
 к печати 31 мая 2023 г.

**Цитировать:** Пищулов К.А.,  
 Симакова М.А., Лукинов В.Л.,  
 Пархоменко С.И., Воинов Н.Е., Скляр С.С.,  
 Моисеева О.М. Оценка встречаемости  
 факторов риска венозных тромбоэмболиче-  
 ских осложнений у пациентов с глиальными  
 опухолями центральной нервной системы.  
*Патология кровообращения и кардиохирур-  
 гия.* 2023;27(2):7-18. [https://dx.doi.  
 org/10.21688/1681-3472-2023-2-7-18](https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-2-7-18)

## Финансирование

Исследование выполнено при финансовой  
 поддержке Министерства науки и высшего  
 образования Российской Федерации,  
 соглашение № 075-15-2022-301.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта  
 интересов.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: К.А. Пищулов,  
 М.А. Симакова  
 Сбор и анализ данных: К.А. Пищулов,  
 С.И. Пархоменко  
 Статистическая обработка данных:  
 В.Л. Лукинов  
 Написание статьи: все авторы  
 Редактирование статьи: все авторы  
 Утверждение окончательного варианта  
 статьи: все авторы

## ORCID

К.А. Пищулов, [https://orcid.org/  
 0000-0003-3575-3945](https://orcid.org/0000-0003-3575-3945)  
 М.А. Симакова, [https://orcid.org/  
 0000-0001-9478-1941](https://orcid.org/0000-0001-9478-1941)  
 В.Л. Лукинов, [https://orcid.org/  
 0000-0002-3411-508X](https://orcid.org/0000-0002-3411-508X)  
 С.И. Пархоменко, [https://orcid.org/  
 0000-0003-0395-4566](https://orcid.org/0000-0003-0395-4566)

К.А. Пищулов<sup>1</sup>, М.А. Симакова<sup>1</sup>, В.Л. Лукинов<sup>1,2</sup>, С.И. Пархоменко<sup>1</sup>,  
 Н.Е. Воинов<sup>1</sup>, С.С. Скляр<sup>1</sup>, О.М. Моисеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
 «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,  
 Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
 высшего образования «Сибирский государственный университет  
 телекоммуникаций и информатики», Новосибирск, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Венозные тромбоэмболические события являются частым осложнением у пациентов со злокачественными образованиями центральной нервной системы и занимают третье место в структуре причин смерти.

**Цель.** Оценка частоты встречаемости венозных тромбозов и факторов риска их развития у лиц с глиальными опухолями центральной нервной системы по данным ретроспективной выборки.

**Методы.** В ретроспективное исследование включили 186 больных, поступивших в течение 2020–2021 гг. в нейрохирургическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова с предварительным диагнозом С71 — злокачественное новообразование головного мозга или D33 — доброкачественное новообразование головного мозга и других отделов центральной нервной системы по международной классификации болезней 10-го пересмотра. Был проведен анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений в двух группах: с подтвержденным венозным тромбозом (n = 15) и без такового (n = 171).

**Результаты.** Частота венозных тромбоэмболических осложнений среди пациентов с новообразованиями головного мозга составила 8 %. При сравнительном анализе в двух группах с целью поиска предикторов указанных осложнений выявили, что вероятность тромбоза повышают факторы, приводящие к иммобилизации больного: нарушение ментального статуса (40 против 18 % в группах с венозными тромбоэмболическими осложнениями и без таковых соответственно [отношение шансов (ОШ): 3,1, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,8–10,6, p = 0,080]), неврологический дефицит (67 против 29 % [ОШ: 4,8, 95% ДИ: 1,4–18,7, p = 0,007]) и постельный режим более 3 сут. (33 против 4 % [ОШ: 13,1, 95% ДИ: 2,7–62,8, p < 0,001]).

По результатам валидации, шкалы риска венозных тромбоэмболических осложнений Caprini и IMPROVEDD имеют высокую негативную предсказательную ценность: 0,99 [95% ДИ: 0,93–1,00] против 0,97 [95% ДИ: 0,93–1,00] (p = 0,317). Шкала Caprini имеет специфичность 48,2 %, чувствительность 93,3 % (площадь под ROC-кривой (англ. Area Under the Curve, AUC) 78,98), пороговое значение для детекции высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений — 5,5 балла. Шкала IMPROVEDD имеет специфичность 82,5 %, чувствительность 73,3 % (AUC 81,1) с пороговым значением для детекции высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений 4,5 балла.

Н.Е. Воинов, <https://orcid.org/0000-0001-6608-935X>

С.С. Скляр, <https://orcid.org/0000-0002-3284-9688>

О.М. Моисеева, <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

© Пищулов К.А., Симакова М.А., Лукинов В.Л., Пархоменко С.И., Воинов Н.Е., Скляр С.С., Моисеева О.М., 2023



**Заключение.** У пациентов с глиомами выявлены такие факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений, как неврологический дефицит, постельный режим более 3 сут. и высокая степень злокачественности опухоли. Продемонстрирована высокая негативная предсказательная ценность шкал Caprini и IMPROVEDD в отношении риска венозных тромбоэмболических осложнений и определены пороговые уровни для этих шкал, требующие валидации в дальнейшем проспективном исследовании. Высокая частота венозных тромбоэмболических осложнений, а также геморрагические риски у пациентов с образованиями центральной нервной системы требуют разработки персонализированных калькуляторов риска венозных тромбозов с учетом особенностей патогенеза тромбоза в этой группе больных.

**Ключевые слова:** глиобластома; тромбоз глубоких вен голени; тромбоэмболическое осложнение; тромбоэмболия легочной артерии

## Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) у онкологического пациента — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоз легочной артерии, которые возникают на фоне противоопухолевого лечения. Ассоциированные с раком тромбозы увеличивают летальность и часто являются причиной отказа от хирургического вмешательства или химиотерапии, что неблагоприятно влияет на прогноз. Частота развития ВТЭО зависит от локализации первичного очага и заметно увеличивается на продвинутых, метастатических стадиях заболевания [1]. Наиболее тромбогенными являются злокачественные образования поджелудочной железы, почек, яичников, легких, органов желудочно-кишечного тракта и головного мозга [2]. Встречаемость опухолей центральной нервной системы (ЦНС) составляет 23,41 на 100 000 человек, у женщин она выше, чем у мужчин (25,84 против 20,82 на 100 000) [3]. По данным проспективных исследований с двухлетним наблюдением, кумулятивный риск ВТЭО в указанной категории пациентов составил 10–40 % [4–6], что значительно превышает аналогичный риск у больных раком любой другой локализации. ВТЭО являются значимой проблемой всей нейрохирургии, максимально реализуясь именно в нейроонкологии [7]. Классификация опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2021 г. основана на гистологических и молекулярно-генетических критериях и предполагает 4 степени злокачественности (англ. grade 1–4). Среди первичных опухолей ЦНС преобладают менингиомы и глиальные опухоли: 35,6 и 35,5 % соответственно. При этом среди первичных злокачественных образований ЦНС менингиомы составляют только 1 %, в то время как глиобластомы выявляют-

ся в 15,6 % случаев и ассоциированы с крайне низкой пятилетней выживаемостью: 6,8 % [3; 8].

T.J. Semrad и соавт. в ретроспективном исследовании показали, что риск смертельного исхода у пациентов с глиомой, перенесших ВТЭО, на 30 % выше, чем у лиц без венозных тромбозов в анамнезе [9]. Лечение венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями ассоциировано с высокими геморрагическими рисками, прежде всего определяемыми степенью злокачественности опухоли и особенностями хирургического лечения. Так, в раннем послеоперационном периоде применение антикоагулянтов противопоказано и может быть возобновлено только на вторые сутки при оптимальном гемостазе. Выбор антикоагулянтного препарата, доза и сроки лечения по-прежнему обсуждаются [10–12]. M. Diaz, J. Jo в метаанализе исследований лечения ассоциированных с раком тромбозов, включающем данные 2 911 пациентов, предположили, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) могут быть подходящей альтернативой традиционному лечению низкомолекулярным гепарином. Применимость этих результатов к больным с опухолями головного мозга, не представленным в большинстве клинических исследований эффективности и безопасности антикоагулянтов, неясна. В течение последних лет появляются работы по сравнению ПОАК с низкомолекулярным гепарином в этой группе больных, которые открывают перспективы использования прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с образованиями ЦНС [13]. Так, данные G.E. Raskob и соавт. свидетельствуют о большей эффективности ПОАК: рецидив венозного тромбоза наблюдали у 41 пациента (7,9 %) в группе эдоксабана и у 59 человек (11,3 %) в группе далтепарина [разность рисков: –3,4 %, 95% доверительный интервал (ДИ): –7,0–0,2,  $p = 0,006$ ]. Жизнеугрожающее кровотечение произошло у 36 пациентов (6,9 %) в группе ле-

чения эдоксабаном и у 21 больного (4,0 %) в группе далтепарина [разность рисков: 2,9 %, 95% ДИ: 0,1–5,6,  $p > 0,05$ ] [14]. По данным этого исследования можно судить о большей эффективности терапии ПОАК без значимого увеличения риска жизнеугрожающего кровотечения.

В.J. Carney и соавт. ретроспективно исследовали частоту геморрагических осложнений у пациентов с опухолями ЦНС, получавших антикоагулянты. В работу включили 67 пациентов с первичными опухолями, большую часть из которых составили глиомы (79,1 %,  $n = 57$ ), и 107 больных с метастатическим поражением ЦНС. Среди пациентов с первичными опухолями ЦНС частота значимого внутричерепного кровоизлияния составила 0 % у лиц, получавших ПОАК, против 36,8 % [95% ДИ: 22,3–51,3] у больных, получавших низкомолекулярный гепарин ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с метастатическим поражением ЦНС частота встречаемости внутричерепного кровоизлияния для групп ПОАК и терапии низкомолекулярным гепарином статистически значимо не различалась: 27,8 % [95% ДИ: 5,5–56,7] против 52,9 % [95% ДИ: 37,4–66,2],  $p = 0,15$ , также не было различий по частоте массивных внутричерепных кровоизлияний (11,1 против 17,8 %,  $p = 0,38$ ) [15].

Таким образом, данные пилотных исследований указывают на относительную безопасность ПОАК при лечении венозных тромбозов у пациентов с метастазами в головной мозг либо первичными опухолями головного мозга.

Применение антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО при образованиях ЦНС ограничено малым объемом доказательной базы. Результаты исследований, опубликованных в последние годы, свидетельствуют об эффективности и безопасности назначения профилактических доз ПОАК пациентам с глиальными опухолями после проведенных хирургических вмешательств. Так, Z.-Y. Wang и соавт. в рандомизированном проспективном исследовании с участием 47 пациентов рассматривали эффективность и безопасность профилактического применения ривароксабана в дозе 10 мг и показали значительное снижение частоты ВТЭО в группе лечения этим препаратом по сравнению с группой плацебо (1 против 10 случаев,  $p = 0,008$ ). Частота больших кровотечений была низкой и сопоставимой в обеих группах (по 1 случаю в каждой). Результаты работы свидетельствуют о безопасности и эффективности профилактики ВТЭО с применением ривароксабана у пациентов, перенесших операцию по поводу злокачественной глиомы центральной нервной системы [16].

Похожие данные получили в проспективном исследовании A.A. Thomas и соавт., которые изучали эффективность и безопасность апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки начиная со 2–21 дня до 6 мес. после микрохирургического удаления опухоли. Нежелательных явлений, связанных с лечением, не зарегистрировали. Ни у одного пациента не диагностировали ВТЭО на фоне приема апиксабана [17].

Таким образом, ПОАК представляются перспективной группой для использования в профилактике ВТЭО у больных с опухолями ЦНС. При этом тромбопрофилактика у пациентов с глиальными опухолями ЦНС в периоперационном периоде необоснованна ввиду отсутствия рандомизированных исследований, подтверждающих безопасность такого подхода. Целесообразно выделить группу пациентов с максимальным риском ВТЭО в послеоперационном периоде с целью профилактики таких осложнений.

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology) по кардиоонкологии 2022 г., разработанных в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией (англ. European Hematology Association), Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии (англ. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), Международным обществом кардиоонкологов (англ. International Society of Cardiac Oncology), для оценки риска возникновения ассоциированных с раком тромбозов помимо традиционных факторов риска ВТЭО, связанных с пациентом (возраст, длительная иммобилизация, анамнез венозных тромбозомболических событий, ожирение), предлагается отдельно выделять факторы, ассоциированные с опухолью и лечением [18]. Так, в случае глиальных опухолей к факторам, непосредственно связанным со злокачественным образованием, относят степень его злокачественности, большой размер, наличие тромбоза прорастающих опухоль сосудов по данным визуализирующих методик, а также отсутствие мутации в гене *IDH1*, выявляемое при морфологическом исследовании интраоперационного образца. Предварительная биопсия образования головного мозга, неполная резекция опухоли, а также использование кортикостероидов, лучевой и химиотерапии — факторы риска ВТЭО, ассоциированные с лечением. Среди лабораторных данных предлагается обращать внимание на уровень Д-димера, тромбоцитов и лейкоцитов. В ряде работ показано, что уровень Д-димера более 1,66 мг/мл, лейкоцитоз более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$  и уровень тромбоцитов менее  $196 \times 10^9/\text{л}$  ассоциированы с высоким риском

ВТЭО [4; 5; 19; 20]. Тромбоцитопения является особенностью глиальных опухолей, вероятно, связанной с патогенезом этого онкологического заболевания. В экспериментальных работах показана роль гликопротеина подопланина, который экспрессируется в опухолевой ткани, в активации тромбоцитов путем взаимодействия с рецепторами CLEC-2 на их поверхности [5; 21–23]. Также при глиобластомах продемонстрирована повышенная экспрессия тканевого фактора — основного индуктора коагуляционного каскада, роль которого в патогенезе ассоциированного с раком тромбоза неоднократно подтверждалась [21; 22]. Тромбообразование в онкологии напрямую связано с канцерогенезом, являясь одним из его механизмов. В связи с этим уточнение патогенетических путей ассоциированного с раком тромбоза для конкретной нозологии повысит эффективность противоопухолевого лечения этих пациентов.

Цель исследования — оценка частоты встречаемости венозных тромбозов и факторов риска их развития у пациентов с глиальными опухолями ЦНС на примере ретроспективной выборки.

## Методы

В ретроспективное исследование включили 186 пациентов, поступивших в течение 2020–2021 гг. в нейрохирургическое отделение № 4 НМИЦ им. В.А. Алмазова с предварительным диагнозом С71 — злокачественное новообразование головного мозга ( $n = 152$ ) и D33 — доброкачественное новообразование головного мозга ( $n = 34$ ) и других отделов ЦНС по международной классификации болезней 10-го пересмотра. Данные анализировали с использованием медицинской информационной системы qMS (ЗАО «СП.АРМ», Россия, Ленинградская область). Диагноз глиальной опухоли ЦНС предварительно ставили по данным магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии головного мозга, тип уточняли в ходе морфологического исследования интраоперационного образца с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г. Наличие ВТЭО оценивали при анализе всех клинических данных больного за период стационарного лечения. Диагноз глиальной опухоли подтверждали по результатам гистологического и иммуногистохимического обследования операционного материала. Также оценивали предиктивную способность шкалы оценки риска ВТЭО, предложенной J. Caprini, и модифицированной шкалы Международного регистра медицинской профилактики венозной тром-

боземболии IMPROVEDD (англ. International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism score with an elevated D-dimer), которые рутинно используются в хирургической практике. Женщины в исследуемой группе составили 54,3 % ( $n = 101$ ), мужчины — 45,7 % ( $n = 85$ ). Средний возраст пациентов — 54,5 [42; 63] года.

Для расчета риска ВТЭО использовали шкалы Caprini и IMPROVEDD, валидированные на группах пациентов хирургического профиля.

## Статистический анализ

Дескриптивные статистики непрерывных показателей возраста, индекса пролиферативной активности Ki-67, шкал Caprini и IMPROVEDD и данных лабораторных методов дообследования рассчитывали в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]); для бинарных показателей сопутствующих заболеваний, послеоперационных осложнений и рецидивов вычисляли количество и частоту случаев с указанием 95% ДИ частоты по формуле Уилсона, у категориального показателя Grade определяли количество пациентов (частоту) для каждой категории. Критерий Шапиро – Уилка выявил один нормально распределенный показатель возраста, поэтому для сравнения непрерывных показателей использовали U-критерий Манна – Уитни. Для оценки различий между группами у непрерывных показателей рассчитывали псевдомедианы парных разностей, у бинарных показателей — отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Бинарные и категориальные данные сравнивали точным двусторонним критерием Фишера. Коррекцию ошибки множественного тестирования при сравнении категорий Grade проводили методом Бенджамини – Хохберга. Пороговые значения шкал Caprini и IMPROVEDD для прогноза ВТЭО выявляли методами ROC-анализа. Сравнение площадей под графиками ROC-кривых проводили критерием Делонга (англ. DeLong's test). Чувствительность и специфичность сравнивали критерием МакНемара (англ. McNemar's test). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , то есть различие считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Статистические расчеты выполняли в программе RStudio версии 2022.07.1–554 (RStudio, Inc., Бостон, США) на языке R версии 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

## Результаты

Всем 186 пациентам выполнили микрохирургическое удаление опухоли. Больные с глиомами высокой степени злокачественности (Grade 3 и 4) со-

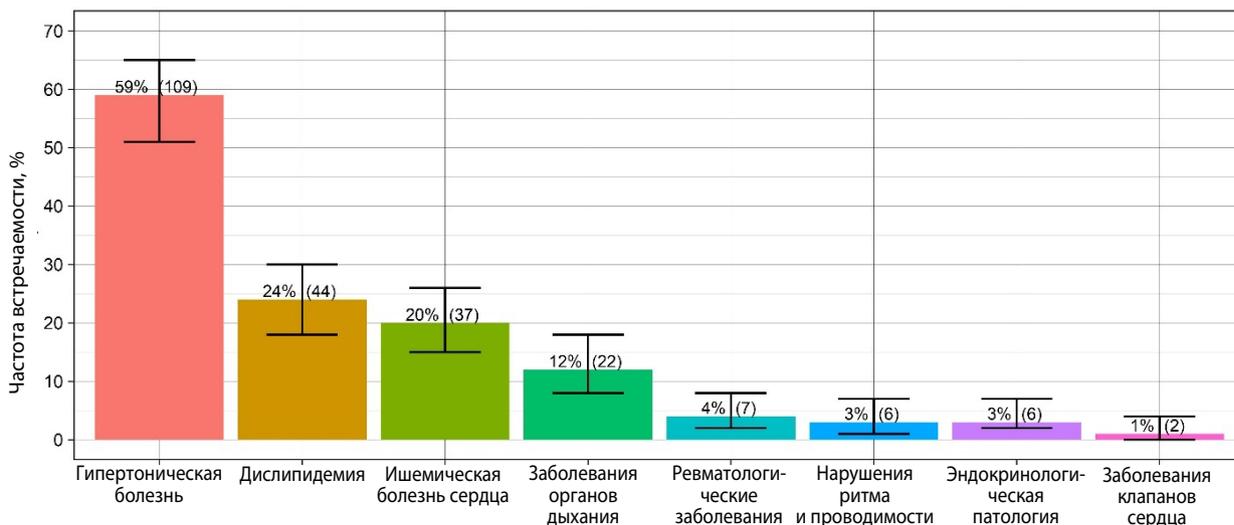


Рис. 1. Сопутствующая патология у пациентов с глиомами

ставили 80 % [95% ДИ: 71–87] наблюдений, более низкой степени (Grade 1 и 2) — 20 % [95% ДИ: 13–29]. Среди пациентов с глиобластомами *IDH1* мутантный тип, ассоциированный с лучшим прогнозом, большей выживаемостью и меньшей частотой ВТЭО, встречался в 44,9 % [95% ДИ: 37–59] случаев.

Наиболее частыми клиническими проявлениями новообразования в головном мозге были головная боль (68 % [95% ДИ: 61–75]), эпилепсия (38 % [95% ДИ: 31–45]) и неврологический дефицит (33 % [95% ДИ: 26–40]). Нарушение ментального статуса диагностировали в 19 % [95% ДИ: 14–26] случаев. Сопутствующие заболевания отражены на рис. 1. Среди сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ожидаемо чаще всего встречались гипертоническая болезнь, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца: 59 % [95% ДИ: 51–65], 24 % [95% ДИ: 18–30] и 20 % [95% ДИ: 15–26] соответственно. Такой общепризнанный фактор риска как ожирение выявили только у 13,7 % больных, при этом средний индекс массы тела в группе составил 26,9 [23,7; 30,1] (минимум 16,6, максимум 48,4). Заболевания пищеварительной и мочеполовой систем, потенциально увеличивающие геморрагический риск при назначении антикоагулянтной терапии, имели 37 % [95% ДИ: 30–44] и 11 % [95% ДИ: 7–17] пациентов соответственно.

Частота встречаемости ВТЭО составила 8 % [95% ДИ: 5–13]. Среди лиц с указанными осложнениями у 13,3 % (n = 2) выявили тромбоз эмболию легочной артерии, 86,7 % (n = 13) — тромбоз глубоких вен нижних конечностей. В 40 % случаев ВТЭО диагностировали во время поступления в стационар

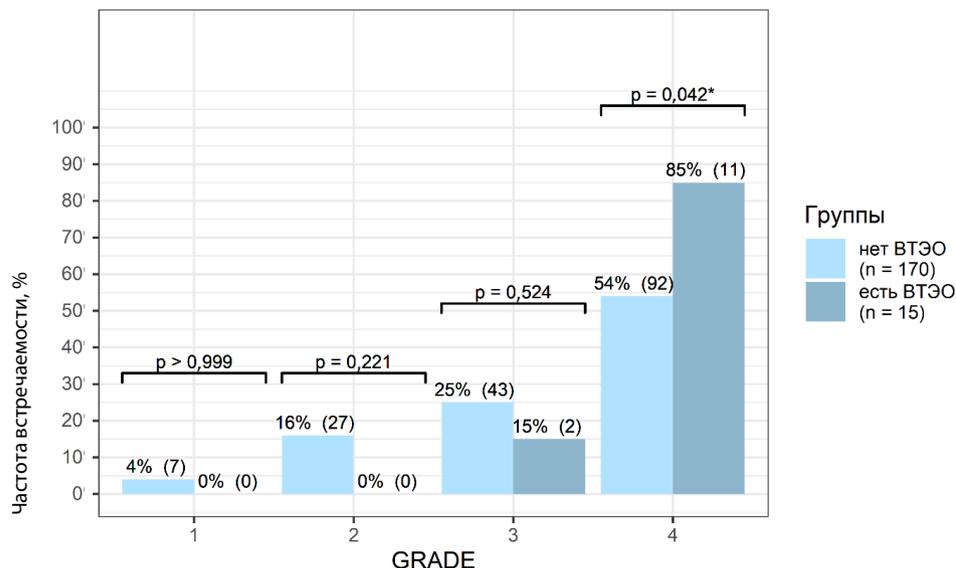
и скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей, 60 % — в послеоперационном периоде. Средний срок развития осложнений после вмешательства составил 6,7 [4; 9] сут. В зависимости от наличия ВТЭО в течение госпитализации больных разделили на две группы: в первую (n = 15; 8 %) вошли пациенты с венозным тромбозом, во вторую (n = 171; 92 %) — без такового. В группе ВТЭО чаще встречались опухоли более высокой степени злокачественности (p = 0,034 — сравнение распределения пациентов по степеням) (рис. 2). Также при неврологическом осмотре у лиц с ВТЭО чаще выявляли нарушение ментального статуса (40 % (n = 6) против 18 % (n = 30) [ОШ: 3,1, 95% ДИ: 0,8–10,6, p = 0,080]) и неврологический дефицит (67 % (n = 50) против 29 % (n = 10) [ОШ: 4,8, 95% ДИ: 1,4–18,7, p = 0,007]).

Результаты лабораторных тестов представлены в табл. 1. У пациентов с венозными тромбозами отмечали более низкий уровень тромбоцитов и повышение уровня Д-димера, что согласуется с данными большинства исследователей [17; 18; 25].

Мы выполнили сравнительный анализ наличия в группах стандартных факторов риска ВТЭО для уточнения возможности их использования у данной категории пациентов. Среди известных предикторов ВТЭО, ассоциированных с пациентом, в группе с развившимися тромбозами чаще встречались возраст старше 40 лет (100 против 73 % [ОШ: +∞, 95% ДИ: 1,3 – +∞, p = 0,024]), постельный режим более 3 сут. (33 против 4 % [ОШ: 13,1, 95% ДИ: 2,7–62,8, p < 0,001]), уровень Д-димера более 0,5 фибриноген-эквивалентных единиц (англ.

**Рис. 2.** Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли

Примечание.  
ВТЭО — венозные тромбозные эмболические осложнения;  
GRADE — степень злокачественности.



Fibrinogen Equivalent Unit, FEU) (73 против 41 % [ОШ: 3,9, 95% ДИ: 1,1–17,5,  $p = 0,027$ ]), варикозная болезнь вен нижних конечностей (33 против 11 % [ОШ: 4,2, 95% ДИ: 1,0–15,3,  $p = 0,025$ ]). Кроме того, у больных первой группы достоверно чаще наблюдались сопутствующие ревматологические заболевания: 21 против 2 % во второй группе [ОШ: 10,5, 95% ДИ: 1,4–71,2,  $p = 0,012$ ]. При анализе распределения специфических факторов риска ВТЭО, характерных для пациентов с опухолями глиального происхождения, больные с тромбозом отличались более длительным временем нахождения в отделении анестезиологии и реанимации:  $4,00 \pm 7,37$  против  $1,61 \pm 6,38$  сут.,  $p = 0,007$ . Среди других предикторов у пациентов группы ВТЭО чаще встречалась лучевая терапия в анамнезе: 40 против 18 % [ОШ: 3,1, 95% ДИ: 0,8–10,6,  $p = 0,080$ ]. Мы не обнаружили значимых различий во встречаемости таких важных факторов риска, как размер опухоли более 5 см, дикий тип гена *IDH1*, что может быть обу-

словлено ограничениями ретроспективного анализа данных (табл. 2).

Пациенты сравниваемых групп достоверно различались средним баллом по шкалам риска ВТЭО. В группе тромбозов мы получили значение 7 [6; 9] баллов по шкале Caprini, 6 [4,5; 6,5] баллов по шкале IMPROVEDD; в группе без событий — 6 [5; 7] и 3 [3; 4] балла соответственно ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Для валидации шкал использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности, а также порогового уровня для каждой из шкал. Шкала Caprini имеет специфичность 48,2 % [95% ДИ: 41–56], чувствительность 93,3 % [95% ДИ: 68–100] (площадь под ROC-кривой 78,98), шкала IMPROVEDD — специфичность 82,5 % [95% ДИ: 76–88], чувствительность 73,3 % [95% ДИ: 45–88] (площадь под ROC-кривой 81,1). При сравнении шкал специфичность шкалы IMPROVEDD была статистически значимо выше, чем у шкалы Caprini (82,5 % [95% ДИ: 76–88] против 48,2 % [95%

**Табл. 1.** Данные лабораторных методов дообследования в зависимости от наличия венозных тромбозных осложнений

Лабораторный показатель	Группа с ВТЭО, n = 15, Ме [Q1; Q3]	Группа без ВТЭО, n = 171, Ме [Q1; Q3]	Псевдомедиана парных разностей [95% доверительный интервал]	U-критерий Манна – Уитни, p
Гемоглобин, г/л	141 [123,0; 148,5]	140 [132; 150]	4 [-5–14]	0,373
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,56 [4,2; 4,9]	4,72 [4,35; 5,15]	0,2 [-0,13–0,52]	0,223
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	212 [165,5; 235,0]	263 [210; 322]	60 [22–99]	0,004*
Лейкоциты, $\times 10^{12}/л$	8,4 [6,15; 10,45]	8,4 [6,0; 11,8]	0,7 [-1,3–2,7]	0,583
Фибриноген, г/л	3,2 [2,70; 3,58]	2,95 [2,43; 3,53]	0,12 [-0,32–0,50]	0,616
Д-димер, мкг/мл	1332,5 [549; 4 434]	470 [386,0; 708,5]	748,3 [162–2 130]	< 0,001*

Примечание. \* — статистически значимое различие.

**Табл. 2.** Частота встречаемости специфических факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений в группах

Факторы риска	Группа с ВТЭО, n = 15, n (%)	Группа без ВТЭО, n = 171, n (%)	Отношение шансов в группах с ВТЭО : без ВТЭО [95% доверительный интервал]	Двусторонний критерий Фишера, p
<b>Ассоциированные с пациентом</b>				
Длительный постельный режим из-за пареза нижних конечностей	5 (33)	7 (4)	13,1 [2,7–62,8]	< 0,001*
Ожирение	0 (0)	14 (8)	0 [0,0–3,9]	0,605
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	5 (33)	19 (11)	4,2 [1,0–15,3]	0,025*
Сопутствующее ревматологическое заболевание	3 (21)	3 (2)	10,5 [1,4–71,2]	0,012*
Возраст старше 40 лет	15 (100)	125 (73)	+∞ [1,3 – +∞]	0,024*
Время нахождения в отделении реанимации	5 (33)	7 (4)	0,37 [-0,9–0,16]	0,007*
Уровень Д-димера более 0,5 FEU	11 (73)	70 (41)	3,9 [1,1–17,5]	0,027*
<b>Ассоциированные с опухолью</b>				
Размер опухоли более 5 см в одном измерении	10 (67)	72 (42)	2,7 [0,8–10,7]	0,101
Опухоль высокой степени злокачественности (Grade 3 и 4)	15 (100)	137 (80)	–	0,132
Дикий тип гена <i>IDH1</i>	13 (88)	89 (52)	6,4 [0,8–301,2]	0,068
<b>Ассоциированные с лечением</b>				
Биопсия опухоли	1 (7)	12 (7)	0,9 [0,0–7,3]	> 0,999
Субтотальная резекция	5 (36)	89 (52)	0,5 [0,1–1,8]	0,278
<b>Другие</b>				
Рецидив или прогрессия опухолевого образования	5 (3)	43 (25)	1,5 [0,4–5,2]	0,537
Химиотерапия в анамнезе	4 (27)	27 (16)	1,8 [0,4–6,8]	0,298
Лучевая терапия в анамнезе	6 (40)	30 (18)	3,1 [0,8–10,6]	0,080

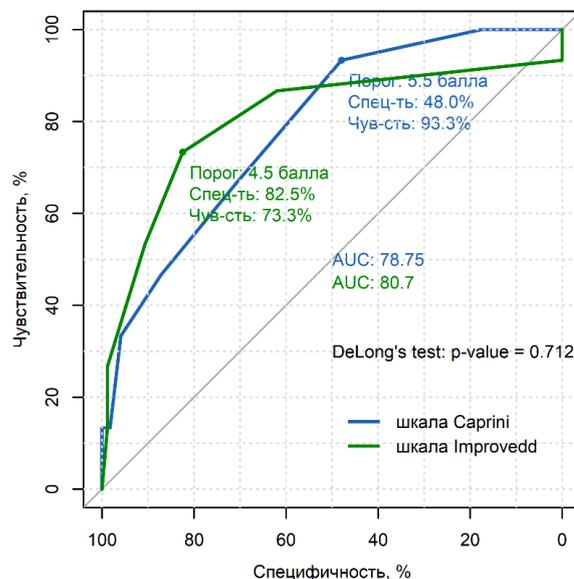
Примечание. \* — статистически значимое различие; FEU — фибриноген-эквивалентная единица.

ДИ: 41–56],  $p < 0,001$ ), тогда как чувствительность шкал не различалась (73,3 % [95% ДИ: 45–88] против 93,3 % [95% ДИ: 68–100],  $p = 0,0083$ ) (рис. 3).

Пороговое значение для детекции высокого риска ВТЭО для шкалы Caprini составило 5,5 балла, для шкалы IMPROVEDD — 4,5 балла. Положительная прогностическая ценность обеих шкал оказалась низкой: шкала IMPROVEDD — 0,28 [0,15; 0,44], шкала Caprini — 0,14 [0,08; 0,22] ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

По результатам нашего исследования, частота ВТЭО составила 8 %, что значительно ниже данных большинства наблюдательных исследований в этой области, где встречаемость ВТЭО доходит до 40 % [9; 14; 16; 20]. Вероятно, низкая частота венозных тромбоэмболических событий связана с ретроспективным характером работы, а также особенностями рутинной клинической практики, когда детекция тромбоза осуществляется только у симптомных пациентов с клиникой тромбоза легочной артерии или тромбоза глубоких вен. Так, R. Sawaya и соавт. в первом проспективном исследовании ВТЭО, включившем 46 пациентов с опухолями ЦНС и опубликованном в 1992 г., указали на частоту



**Рис. 3.** Сравнение чувствительности и специфичности шкал Caprini и IMPROVEDD для пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Примечание. AUC — площадь под кривой. Чувствительность — доля пациентов с высоким баллом по шкале риска среди всех пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями; специфичность — доля пациентов с низким баллом по шкале риска среди всех пациентов без венозных тромбоэмболических осложнений.

развития тромбоэмболических осложнений до 70 % в группе больных менингитом и до 60 % в группе пациентов с опухолями глиального происхождения. В этом исследовании всем пациентам для детекции ВТЭО выполняли сцинтиграфию нижних конечностей <sup>125</sup>I-фибриногеном, а при высокой вероятности ВТЭО диагноз подтверждали венографией [24]. Несмотря на то что сегодня ультразвуковое исследование вен нижних конечностей рекомендовано перед оперативным лечением образований головного мозга, в некоторых случаях его выполняют за несколько недель до госпитализации и, соответственно, часть тромбозов глубоких вен остаются невыявленными. Неспецифичность симптомов тромбоэмболии легочной артерии, сложность трактовки жалоб у тяжелых пациентов с неврологическим дефицитом также влияют на выявляемость ВТЭО, а повышение Д-димера крайне сложно трактовать в случае активного онкологического заболевания [25]. S.M. Passamonti и соавт. в работе о патогенезе тромбоза указали, что в качестве скринингового метода применяли вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию легких с верификацией тромбоэмболии легочной артерии у 7,9 % пациентов без текущего тромбоза по данным ультразвукового исследования вен нижних конечностей [26]. Однако такой подход избыточен и экономически нецелесообразен в реальной клинической практике.

При анализе факторов риска тромбоза в нашей группе ВТЭО ожидаемо достоверно чаще встречались среди пациентов с глиобластомами, которые составили 56,8 %. При этом *IDH1* мутантный тип, ассоциированный с лучшим прогнозом, большей выживаемостью и меньшей частотой ВТЭО, выявили в 44,9 % [95% ДИ: 37–59] случаев. В 2016 г. D. Unruh и соавт. сообщили, что риск ВТЭО крайне низок у больных глиомами с мутацией *IDH1*. По данным наблюдений этих авторов, 26–30 % пациентов с *IDH1* дикого типа переносят ВТЭО, при этом у лиц с мутантной опухолью *IDH1* значительно реже встречаются тромбозы [27]. D. Unruh и соавт. показали, что D-2-гидроксиглутарат, онкометаболит которого продуцируется в опухолях с мутацией *IDH1*, обладает ингибирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, реализуя таким образом вероятную антитромботическую активность мутации *IDH1* в опухоли. Более того, наличие мутации *IDH1* обратно коррелирует с экспрессией тканевого фактора. Позже J. Riedl и соавт. нашли взаимосвязь между *IDH1*-статусом и экспрессией подопланина и выяснили, что высокая экспрессия подопланина происходит исключительно в опухо-

лях с диким типом *IDH1*. Авторы продемонстрировали взаимосвязь между экспрессией подопланина в опухолях головного мозга и снижением количества тромбоцитов в крови [5]. В отличие от классического представления о тромбоцитозе как об одном из важных факторов риска ВТЭО у онкологических больных, у пациентов с глиальными опухолями ЦНС именно тромбоцитопения является одним из ключевых факторов риска тромбоза.

Остается актуальным вопрос профилактики ВТЭО у данной категории больных. Рутинное назначение антикоагулянтов всем пациентам будет увеличивать частоту внутрочерепных кровоизлияний, поэтому необходимо выделить группу особо высокого риска тромбоза с целью тромбопрофилактики. При этом с учетом факта активации тромбоцитов некоторые авторы предлагают использовать дезагреганты в рамках тромбопрофилактики [22]. В нашей ретроспективной выборке было 2 пациента, которым возобновили антиагреганты после оперативного лечения из-за сопутствующей ишемической болезни сердца с недавней реваскуляризацией. Несмотря на высокий ожидаемый тромботический риск (6 и 7 баллов по шкале Caprini, 6 и 6 баллов по шкале IMPROVEDD соответственно), за время наблюдения у пациентов не развились ВТЭО. Для подтверждения роли активации тромбоцитов в реализации тромбозов в обсуждаемой группе больных требуются дополнительные фундаментальные исследования.

При сравнительном анализе в двух группах с целью поиска предикторов ВТЭО мы ожидаемо обнаружили, что вероятность тромбоза повышают факторы, приводящие к иммобилизации пациента: нарушение ментального статуса (40 % (n = 6) в группе с ВТЭО против 18 % (n = 30) в группе без ВТЭО [ОШ: 3,1, 95% ДИ: 0,8–10,6, p = 0,080]), неврологический дефицит (67 % (n = 50) против 29 % (n = 10) [ОШ: 4,8, 95% ДИ: 1,4–18,7, p = 0,007]) и постельный режим более 3 сут. (33 против 4 % [ОШ: 13,1, 95% ДИ: 2,7–62,8, p < 0,001]). Также ожидаемо у больных с тромбозами чаще встречался уровень Д-димера более 0,5 FEU (73 против 41 % [ОШ: 3,9, 95% ДИ: 1,1–17,5, p = 0,027]). При этом у 51,6 % пациентов во всей группе уровень Д-димера был выше 0,5 мкг/мл, что можно объяснить как внутритропхольевыми тромбозами из-за выделения продуктов деградации фибрина в системный кровоток, так и невыявленными, малосимптомными тромбозами. Кроме того, повышенный уровень Д-димера может быть проявлением гиперэкспрессии тканевого фактора опухолью [22]. Таким образом, актуальной задачей является разработка лабораторного мониторинга

системы гемостаза с поиском пороговых уровней для группы высокого риска тромбоза. В этом смысле такие интегральные методы оценки гемостаза, как тест генерации тромбина и тромбоэластография, выглядят наиболее перспективными [28; 29].

Традиционно с целью стратификации риска тромбоза применяют шкалы риска, основным лимитирующим фактором которых всегда является относительно узкая категория пациентов, для которых они разработаны и валидированы. Для больных хирургического профиля чаще всего используют шкалы Caprini и IMPROVEDD. Первая была разработана J. Caprini в 1991 г. и валидирована на крупных выборках хирургических пациентов. Так, С. J. Rappucci и соавт. в работе, включившей 744 больных, доказали эффективность разделения пациентов на группы низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска и увеличение частоты ВТЭО в зависимости от категории риска [30]. Шкала учитывает множество индивидуальных факторов и предикторов, связанных с лечением. В группе нейроонкологических пациентов во время госпитализации на оперативное лечение минимальная оценка по шкале Caprini составляет 4 балла (2 балла за наличие онкологического процесса, 2 балла за само хирургическое вмешательство, которое в среднем длится не менее 120 мин), что сразу относит всех больных к группе высокого риска венозного тромбоза [31].

Шкала IMPROVEDD учитывает такие важные факторы развития ВТЭО для пациента с неврологическим дефицитом, как парез нижних конечностей, длительное пребывание в палате интенсивной терапии, повышенный уровень Д-димера и другие, и поэтому укрепились в клинической практике [19]. Отметим, что именно эти факторы риска чаще встречались среди лиц с венозными тромбозами и в нашем исследовании. По результатам валидации двух шкал на ретроспективной выборке пациентов с глиальными опухолями ЦНС мы установили, что обе шкалы имеют высокую негативную предсказательную ценность (англ. Negative Predictive Value, NPV): 0,99 [95% ДИ: 0,93–1,00] против 0,97 [95% ДИ: 0,93–0,99] ( $p = 0,317$ ). Это делает возможным выделение пациентов с низкой вероятностью тромбоза и, соответственно, меньшей пользой от первичной антитромботической профилактики. Пороговые значения для этих шкал составляют менее 5,5 балла для шкалы Caprini и менее 4,5 балла для шкалы IMPROVEDD. Эти результаты требуют дальнейшей валидации на проспективной выборке. Полученная нами на пациентах с глиомами низкая положительная прогностическая ценность шкал IMPROVEDD

и Caprini не позволяет изолированно использовать их для выявления группы максимального риска тромбоза.

## Заключение

В группе пациентов с глиомами выявлены такие факторы риска ВТЭО, как неврологический дефицит, постельный режим более 3 сут. и высокая степень злокачественности опухоли. Продемонстрирована высокая негативная предсказательная ценность шкал Caprini и IMPROVEDD в отношении риска ВТЭО и определены пороговые уровни для этих шкал, требующие валидации в дальнейшем проспективном исследовании. Высокая частота ВТЭО, а также геморрагические риски у пациентов с образованиями ЦНС требуют разработки персонализированных калькуляторов риска венозных тромбозов с учетом особенностей патогенеза тромбоза в этой группе больных.

## Список литературы / References

1. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L.K., Khorana A.A., Leavitt A.D., Lee A.Y.Y., Macbeth F., Morgan R.L., Noble S., Sexton E.A., Stenehjem D., Wiercioch W., Kahale L.A., Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-974. PMID: 33570602; PMCID: PMC7903232. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
2. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339-2346. PMID: 17918266. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.23062>
3. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 5):v1-v100. PMID: 31675094; PMCID: PMC6823730. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
4. Riedl J., Ay C. Venous thromboembolism in brain tumors: risk factors, molecular mechanisms, and clinical challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):334-341. PMID: 31041803; PMCID: PMC6548560. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688493>
5. Riedl J., Preusser M., Nazari P.M.S., Posch F., Panzer S., Marosi C., Birner P., Thaler J., Brostjan C., Löttsch D., Berger W., Hainfellner J.A., Pabinger I., Ay C. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2017;129(13):1831-1839. PMID: 28073783; PMCID: PMC5823234. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-720714>
6. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275. PMID: 22859911; PMCID: PMC3409130. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>

7. Бервицкий А.В., Гужин В.Э., Мойсак Г.И., Бабченко В.Я., Рзаев Д.А. Тромбоемболические осложнения в нейрохирургии: решения на границе возможного и необходимого (обзор литературы). *Нейрохирургия*. 2020;22(4):112-122. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-112-122>  
Bervitskiy A.V., Guzhin V.E., Moysak G.I., Babchenko V.Y., Rzaev D.A. Thromboembolic complications in neurosurgery: solutions at the boundaries of possible and necessary (review). *Russian Journal of Neurosurgery*. 2020;22(4):112-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-112-122>
8. Wen P.Y., Packer R.J. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: clinical implications. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1215-1217. PMID: 34185090; PMCID: PMC8328017. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab120>
9. Semrad T.J., O'Donnell R., Wun T., Chew H., Harvey D., Zhou H., White R.H. Epidemiology of venous thromboembolism in 9 489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2007;106(4):601-608. PMID: 17432710. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.4.601>
10. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., Ashrani A., Elshoury A., Fanikos J., Fertrin K.Y., Fogerty A.E., Gao S., Goldhaber S.Z., Gundabolu K., Ibrahim I., Kraut E., Leavitt A.D., Lee A., Lee J.T., Lim M., Mann J., Martin K., McMahon B., Moriarty J., Morton C., Ortel T.L., Paschal R., Schaefer J., Shattil S., Siddiqi T., Sudheendra D., Williams E., Hollinger L., Nguyen M.Q. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(10):1181-1201. PMID: 34666313. Available from: [https://www.thebloodproject.com/wp-content/uploads/2021/10/NCCN\\_VTE.pdf](https://www.thebloodproject.com/wp-content/uploads/2021/10/NCCN_VTE.pdf)
11. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Prestrud A.A., Falanga A.; American Society of Clinical Oncology clinical practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-2204. PMID: 23669224. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1118>
12. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y., Arcelus J.I., Wong S.L., Balaban E.P., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Lyman G.H., Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520. PMID: 31381464. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
13. Diaz M., Jo J. Venous thrombotic events and anticoagulation in brain tumor patients. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(4):493-500. PMID: 35179708. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01178-9>
14. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D., Grosso M.A., Kakkar A.K., Kovacs M.J., Mercuri M.F., Meyer G., Segers A., Shi M., Wang T.-F., Yeo E., Zhang G., Zwicker J.I., Weitz J.I., Büller H.R.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624. PMID: 29231094. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
15. Carney B.J., Uhlmann E.J., Puligandla M., Mantia C., Weber G.M., Neuberg D.S., Zwicker J.I. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):72-76. <https://doi.org/10.1111/jth.14336>
16. Wang Z.-Y., Wan Y.-D., Liu X.-Z., Wang H., Jiang G.-Y., Yang B. A single-center, randomized, double-blind study of 94 patients undergoing surgery for cerebral glioma to compare postoperative thromboprophylaxis with and without rivaroxaban. *Med Sci Monit*. 2022;28:e934341. PMID: 35140195; PMCID: PMC8845378. <https://doi.org/10.12659/MSM.934341>
17. Thomas A.A., Wright H., Chan K., Ross H., Prasad P., Goodwin A., Holmes C.E. Safety of apixaban for venous thromboembolic primary prophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(2):479-484. PMID: 34347201. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02537-w>
18. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmít S., Tamargo J., Thavendirathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. PMID: 36017568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
19. Bernstein M., Berger M.S. *Neuro-Oncology: The Essentials*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Thieme; 2014. 616 p.
20. Perry J.R. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):iv73-80. PMID: 23095833; PMCID: PMC3480243. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos197>
21. Tawil N., Bassawon R., Meehan B., Montermini L., Nehme A., Choi D., Adnani L., Spinelli C., Mackman N., Riazalhosseini Y., Najafabadi H., Rak J. Podoplanin and tissue factor cooperate in triggering microthrombosis in experimental glioblastoma and are released to systemic circulation as cargo of extracellular vesicles. *ISTH Congress Abstracts*. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/podoplanin-and-tissue-factor-cooperate-in-triggering-microthrombosis-in-experimental-glioblastoma-and-are-released-to-systemic-circulation-as-cargo-of-extracellular-vesicles> (accessed 16 Oct 2022)
22. Tawil N., Bassawon R., Meehan B., Nehme A., Montermini L., Gayden T., De Jay N., Spinelli C., Chennakrishnaiah S., Choi D., Adnani L., Zeinieh M., Jabado N., Kleinman C.L., Witcher M., Riazalhosseini Y., Key N.S., Schiff D., Grover S.P., Mackman N., Couturier C.P., Petrecca K., Suvà M.L., Patel A., Tirosh I., Najafabadi H., Rak J. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as procoagulant extracellular vesicles. *Blood Adv*. 2021;5(6):1682-1694. PMID: 33720339; PMCID: PMC7993100. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002998>
23. Suzuki-Inoue K., Kato Y., Inoue O., Kaneko M.K., Mishima K., Yatomi Y., Yamazaki Y., Narimatsu H., Ozaki Y. Involvement of the snake toxin receptor CLEC-2, in podoplanin-mediated platelet activation, by cancer cells. *J Biol Chem*. 2007;282(36):25993-26001. PMID: 17616532. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702327200>
24. Sawaya R., Zuccarello M., Elkalliny M., Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol*. 1992;14(2):119-125. PMID: 1331348. <https://doi.org/10.1007/BF00177615>

25. Розанов И.Д., Шириков Е.И., Балканов А.С., Гаганов Л.Е., Василенко И.А. Некоторые закономерности, определяющие уровень D-димера крови после резекции злокачественной глиомы головного мозга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2017;81(6):64-68. <https://doi.org/10.17116/neiro201781664-68>  
 Rozanov I.D., Shirikov E.I., Balkanov A.S., Gaganov L.E., Vasilenko I.A. Some features controlling the blood D-dimer level after resection of malignant brain glioma. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(6):64-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro201781664-68>
26. Passamonti S.M., Artoni A., Carrabba G., Merati G., Abbattista M., Capocchi M., Castellani M., Marengi C., Trombetta E., Giammattei L., Caroli M., Bucciarelli P., Scalabrino E., Peyvandi F., Martinelli I. Plasma levels of extracellular vesicles and the risk of post-operative pulmonary embolism in patients with primary brain tumors: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(1):224-231. PMID: 33837918. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02441-3>
27. Unruh D., Schwarze S.R., Khoury L., Thomas C., Wu M., Chen L., Chen R., Liu Y., Schwartz M.A., Amidei C., Kumthekar P., Benjamin C.G., Song K., Dawson C., Rispoli J.M., Fatterpekar G., Golfinos J.G., Kondziolka D., Karajannis M., Pacione D., Zagzag D., McIntyre T., Snuderl M., Horbinski C. Mutant *IDH1* and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol*. 2016;132(6):917-930. PMID: 27664011; PMCID: PMC5640980. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1620-7>
28. Melnichnikova O., Zhilenkova Y., Sirotkina O., Zolotova E., Pishchulov K., Tasthanbekov M., Paltsev A., Simakova M. Circulating small extracellular vesicles profiling and thrombin generation as potential markers of thrombotic risk in glioma patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:789937. PMID: 35811733; PMCID: PMC9259782. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.789937>
29. Мельничникова О.С., Жиленкова Ю.И., Золотова Е.А., Пищулов К.А., Сироткина О.В., Симакова М.А., Вавилова Т.В. Тест генерации тромбина как интегральный анализ системы гемостаза: технические возможности и применение в клинико-лабораторной практике. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(3):119-128. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-119-128>
- Melnichnikova O.S., Zhilenkova Y.I., Zolotova E.A., Pishchulov K.A., Sirotkina O.V., Simakova M.A., Vavilova T.V. Thrombin generation test as an integral analysis of the hemostasis system: technical capabilities and application in laboratory practice. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(3):119-128. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-119-128>
30. Pannucci C.J., Fleming K.I. Comparison of face-to-face interaction and the electronic medical record for venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(3):304-311. PMID: 29452956. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.10.016>
31. Golemi I., Salazar Adum J.P., Tafur A., Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Dis Mon*. 2019;65(8):249-298. PMID: 30638566. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.12.005>

## Risk factors for venous thromboembolism in glioma patients

Konstantin A. Pishchulov<sup>1</sup>, Maria A. Simakova<sup>1</sup>, Vitaliy L. Lukinov<sup>1,2</sup>, Sofia I. Parkhomenko<sup>1</sup>, Nikita E. Voinov<sup>1</sup>, Sofia S. Sklyar<sup>1</sup>, Olga M. Moiseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State University of Telecommunications and Information Science, Novosibirsk, Russian Federation

**Corresponding author:** Konstantin A. Pishchulov, [pishchulov.k@gmail.com](mailto:pishchulov.k@gmail.com)

### Abstract

**Background:** Ranking third in the cause of death structure, venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in patients with central nervous system tumors.

**Objective:** To assess the incidence of venous thrombosis and its risk factors in glioma patients based on retrospective data.

**Methods:** Our retrospective study included 186 glioma patients from the Neurosurgery Department of Almazov National Medical Research Centre.

**Results:** The VTE incidence was 8% in patients with brain neoplasms. Comparative analysis of 2 groups to identify VTE predictors showed that the probability of thrombosis increases with factors leading to the patient immobilization: altered mental status (40% [n=6] in the VTE group vs 18% [n=30] in the non-VTE group, OR: 3.1 [95% CI: 0.8–10.6],  $P=.080$ ), neurological deficit (67% [n=50] vs 29% [n=10], OR: 4.8 [95% CI: 1.4–18.7],  $P=.007$ ), and bed rest for more than 3 days (33% vs 4%, OR: 13.1 [95% CI: 2.7–62.8],  $P<.001$ ). Based on the validation results, Caprini and IMPROVEDD risk scores have high negative predictive values: 0.99 [95% CI: 0.93–1.00] vs 0.97 [95% CI: 0.93–0.99] ( $P=.317$ ). Caprini risk score has a specificity of 48.2% and a sensitivity of 93.3% (AUC = 78.98); the threshold value for high-risk VTE detection is 5.5 points. IMPROVEDD risk score has a specificity of 82.5% and a sensitivity of 73.3% (AUC = 81.1); the threshold value for high-risk VTE detection is 4.5 points.

**Conclusion:** Our study revealed VTE risk factors in glioma patients, such as neurological deficit, prolonged bed rest (more than 3 days), and a high-grade tumor. We demonstrated high negative predictive values of Caprini and IMPROVEDD risk scores and

determined their threshold values to be validated in a further prospective study. Due to the high incidence of VTE and risks of hemorrhage in patients with central nervous system tumors, personalized venous thrombosis risk calculators should be developed, providing for features of thrombosis pathogenesis in this patient group.

**Keywords:** Central Nervous System Neoplasms; Glioma; Retrospective Studies; Venous Thromboembolism; Venous Thrombosis  
Received 12 December 2022. Revised 7 April 2023. Accepted 31 May 2023.

**Funding:** The study was supported by Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation (No. 075-15-2022-301).

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

#### **Contribution of the authors**

Conception and study design: K.A. Pishchulov, M.A. Simakova

Data collection and analysis: K.A. Pishchulov, S.I. Parkhomenko

Statistical analysis: V.L. Lukinov

Drafting the article: K.A. Pishchulov, M.A. Simakova, V.L. Lukinov, S.I. Parkhomenko, N.E. Voinov, S.S. Sklyar, O.M. Moiseeva

Critical revision of the article: K.A. Pishchulov, M.A. Simakova, V.L. Lukinov, S.I. Parkhomenko, N.E. Voinov, S.S. Sklyar, O.M. Moiseeva

Final approval of the version to be published: K.A. Pishchulov, M.A. Simakova, V.L. Lukinov, S.I. Parkhomenko, N.E. Voinov, S.S. Sklyar, O.M. Moiseeva

#### **ORCID**

K.A. Pishchulov, <https://orcid.org/0000-0003-3575-3945>

M.A. Simakova, <https://orcid.org/0000-0001-9478-1941>

V.L. Lukinov, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

S.I. Parkhomenko, <https://orcid.org/0000-0003-0395-4566>

N.E. Voinov, <https://orcid.org/0000-0001-6608-935X>

S.S. Sklyar, <https://orcid.org/0000-0002-3284-9688>

O.M. Moiseeva, <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

**Copyright:** © 2023 Pishchulov et al.

**How to cite:** Pishchulov K.A., Simakova M.A., Lukinov V.L., Parkhomenko S.I., Voinov N.E., Sklyar S.S., Moiseeva O.M. Risk factors for venous thromboembolism in glioma patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(2):7-18. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-2-7-18>

