

Федеральное государственное бюджетное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

На правах рукописи

Аленчева Элеонора Валериевна

**ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ КОМПРЕССИЯ
В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВЫСОКИМ РИСКОМ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ**

Специальность 14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Баринов В.Е.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ	10
1.1 Распространенность венозных тромбоэмболических осложнений в популяции и в стационаре.....	10
1.2 Патогенез тромбообразования. Роль венозного стаза в инициации тромбообразования	11
1.3 Стратификация риска развития ВТО.....	15
1.4 Методы профилактики с венозного стаза у хирургических пациентов.....	18
1.4.1 Эффективность различных методов ускорения венозного оттока	18
1.4.1.1 Возвышенное положение нижних конечностей, активные мышечные сокращения, ранняя активизация.....	18
1.4.1.2 Эластичная компрессия.....	19
1.4.1.3 Интермиттирующая пневматическая компрессия.....	21
1.4.1.4 Электрическая стимуляция мышц голени.....	29
1.4.1.5 Антикоагулянты.....	31
1.4.2 Мировой опыт использования ИПК.....	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1 Характеристика экспериментальной части работы	53
2.1.1 Общая характеристика испытуемых.....	54
2.1.2 Оценка состояния вен нижних конечностей и выявление тромботических изменений методом дуплексного ангиосканирования	56

2.1.3	Характеристика условий исследования.....	57
2.2	Характеристика клинической части работы.....	58
2.2.1	Общая характеристика больных и методов обследования.....	61
2.2.2	Оценка факторов риска развития венозных тромбозов.....	66
2.2.3	Методы диагностики венозных тромботических осложнений.....	70
2.2.3.1	Ультразвуковое ангиосканирование.....	70
2.2.3.2	Перфузионная сцинтиграфия легких.....	72
2.2.3.3	МСКТ-ангиопульмонография.....	73
2.2.3.4	Секционное исследование.....	75
2.2.4	Характеристика методов профилактики венозных тромбозов.....	75
2.2.4.1	Эластичная компрессия.....	76
2.2.4.2	Интермиттирующая пневматическая компрессия.....	76
2.2.4.3	Фармакологическая профилактика.....	79
2.3	Методы статистической обработки результатов.....	80
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ		81
3.1	Общая характеристика послеоперационных венозных тромбозов...	81
3.1.1	Локализация тромботического процесса.....	88
3.1.2	Сроки регистрации венозного тромбоза.....	91
3.1.3	Суммарное количество факторов риска и частота развития тромбоза.....	93
3.2	Общая характеристика тромбозов легочной артерии	94
3.3	Общая летальность и ее причины, осложнения профилактических методик и другие характеристики исследования.....	94
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ		99
4.1	Результаты применения интермиттирующей пневматической компрессии в основной группе	99
4.2	Результаты амбулаторного этапа исследования.....	103

4.3 Алгоритм использования интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной фармако-механической профилактики	104
4.4 Эффективность комплексной фармако-механической профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с применением методики интермиттирующей пневматической компрессии, госпитального противоземболического трикотажа и антикоагулянтов.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала Каприни	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Карта регистрации сеансов ИПК аппаратом SCD Express Covidien	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) – это понятие, включающее в себя тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (ВТ) и потенциально опасное для жизни осложнение – тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА). Врач любой специальности в своей клинической практике рано или поздно сталкивается с ними, в особенности при оказании хирургической помощи населению. ВТЭО являются частой причиной инвалидизации и летальности, тем самым наносится огромный социальный и экономический ущерб. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тыс. эпизодов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии, которые становятся причиной около 300 тыс. смертей [12, 17, 18, 19, 35, 37, 43, 63, 66, 67, 106, 121, 256]. По данным ряда эпидемиологических исследований, ежегодная частота возникновения ВТЭО составляет 90–220 случаев на 100 тыс. населения [158, 219, 355]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, частота регистрации новых венозных тромбозов (флебит и тромбофлебит) в 2011–2012 гг. оставалась прежней и составляла около 1,6 случаев на 1000 населения в год [32]. Между тем, точные статистические данные по заболеваемости и смертности от ВТЭО на сегодняшний день неизвестны из-за высокой частоты развития нефатальных и бессимптомных форм. У пациентов, находящихся на стационарном лечении, риск возникновения венозных тромбозмболий дополнительно увеличивается, по сравнению с общей популяцией. За последние 25 лет частота развития внутригоспитальных венозных тромбозов возросла в 3,1 раза, а легочной эмболии – в 2,5 раза [302]. В то же время ВТЭО являются потенциально предотвратимыми осложнениями, что подчеркивает значимость и необходимость проведения превентивных мероприятий [10, 14, 19, 26, 28, 30, 34, 40, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 55, 59, 63, 66, 67]. В России добиться адекватной профилактики в хирургических стационарах удастся лишь в 25,9% случаев, что ставит ее на одну ступень с такими странами как Египет, Саудовская Аравия, Турции и существенно уступает европейским странам [82]. В этой связи одной из

основных задач является разработка алгоритмов профилактики ВТЭО с дальнейшим контролем их применения.

Цель исследования – улучшить результаты лечения хирургических пациентов с чрезвычайно высоким риском развития послеоперационных венозных тромбозно-эмболических осложнений.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность применения интермиттирующей пневматической компрессии (ИПК) в составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов группы чрезвычайно высокого риска их развития.

2. Разработать алгоритм применения ИПК в составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов группы чрезвычайно высокого риска их развития.

3. Оценить комплаентность в отношении применения ИПК.

4. Оценить безопасность применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов группы чрезвычайно высокого риска их развития.

Научная новизна:

1. Впервые оценена эффективность и безопасность применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной фармакомеханической профилактики венозных тромбозно-эмболических осложнений у пациентов группы чрезвычайно высокого риска в послеоперационном периоде.

2. Впервые оценены отдаленные результаты госпитальной профилактики венозных тромбозно-эмболических осложнений с использованием метода интермиттирующей пневматической компрессии.

3. Изучена комплаентность при использовании ИПК в рамках комбинированной фармакомеханической профилактики ВТЭО.

4. Разработан алгоритм применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики венозных тромбозомболических осложнений с учетом комплаентности медицинского персонала и пациентов.

Практическая ценность работы. Выполненное исследование позволяет добиться улучшения результатов лечения пациентов различного хирургического профиля за счет уменьшения частоты возникновения венозных тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде. Использованная модель индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных тромботических событий, основанная на выявлении традиционных состояний, предрасполагающих к развитию тромбоза с учетом их суммарного количества, позволяет выделить наиболее склонных к развитию венозных тромбозомболических осложнений пациентов принадлежащих к группе чрезвычайно высокого риска. Применение у данной группы пациентов комплекса профилактических мер с использованием интермиттирующей пневматической компрессии, эластичной компрессии и антикоагулянтов в профилактической дозировке позволяет обеспечить более надежную защиту от ВТЭО в сравнении с традиционным профилактическим протоколом. Разработанный в процессе выполнения диссертационного исследования алгоритм применения пневмокомпрессии прост в применении и эффективен, что создает предпосылки к широкому внедрению его в практическое здравоохранение.

Положения, выносимые на защиту:

1. В системе нижней полой вены синусы икроножной и камбаловидной мышц служат основными источниками тромбоза и самостоятельным источником легочной эмболии у пациентов из категории чрезвычайно высокого риска, получающих профилактику по стандартному протоколу и, следовательно, требуют особого внимания в послеоперационном периоде при проведении ультразвукового ангиосканирования.

2. На фоне применения стандартного превентивного протокола в группе пациентов высокого риска частота развития послеоперационного венозного

тромбоза может достигать 26,7–48,8%, при этом в 50% случаев тромботический процесс ограничен суральными синусами.

3. Увеличение суммарного количества факторов риска и баллов по шкале Каприни приводит к увеличению вероятности развития венозного тромбоза в послеоперационном периоде на фоне проведения стандартного профилактического протокола. При этом критическим является наличие у пациента 11 и более баллов по шкале Каприни.

4. Включение интермиттирующей пневматической компрессии в комплексную фармакомеханическую профилактику позволяет существенно уменьшить риск развития венозного тромбоза у пациентов категории чрезвычайно высокого риска.

5. Пневмокомпрессия у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска должна проводиться на протяжении суток с 6-часовым ночным интервалом.

6. Применение интермиттирующей пневматической компрессии не ассоциируется с дополнительным повреждением мягких тканей нижних конечностей.

Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс. Результаты исследования внедрены в клиническую практику кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, отделений хирургического профиля и отделений интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москвы, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы».

Апробация результатов исследования. Материалы исследования, отражающие основные результаты и положения диссертационной работы, докладывались и обсуждались на III ежегодной научно-практической конференции выпускников Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москвы, 20 июня 2017 г. Апробация работы проведена на заседании кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии и кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москвы, 21 декабря 2017 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 научные статьи, 3 из них – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации научных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выступление на III ежегодной научно-практической конференции выпускников Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиография состоит из 67 отечественных и 297 зарубежных источников. Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 8 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

1.1 Распространенность венозных тромбоэмболических осложнений в популяции и в стационаре

По данным современной литературы, частота регистрации венозных тромбоэмболических событий в популяции составляет 1-1,92 эпизодов (в среднем 1,5) на 1000 человек в год, при детальном рассмотрении 2/3 приходится на долю тромбозов и 1/3 – на долю тромбоэмболии легочных артерий [86, 120, 230, 210, 212, 219, 289, 290, 355]. При этом от 10 до 25% всех случаев тромбоэмболии заканчиваются моментальным летальным исходом [1, 12, 14, 18, 34, 37, 40, 50, 159, 167, 268]. Даже при условии благоприятного исхода и выписке пациента из стационара риск смерти в течение первого месяца увеличивается в 10 раз, а при наличии онкологического заболевания – в 25 раз [123]. Основной причиной смерти в течение 4 месяцев после первого эпизода ТЭЛА является повторная ТЭЛА [152]. На втором месте стоит хроническая легочная гипертензия, развившаяся после первого эпизода. Даже при условии своевременно начатой антикоагулянтной терапии у 80% пациентов остаются необратимые изменения в легочной артерии, приводящие к хронической легочной гипертензии [256]. Данная патология приводит к существенному ухудшению качества жизни, полной или частичной утрате трудоспособности, а пятилетняя выживаемость колеблется от 30 до 10% [258].

При тромбозе глубоких вен скорый летальный исход имеет место в 4,6% случаев [167], в течение первого месяца после первичного эпизода тромбоза смертность составляет 6% [356]. Ранее перенесенный тромбоз глубоких вен приводит в дальнейшем к развитию посттромбофлебитического синдрома и развитию венозной недостаточности у 19-42% [85, 252, 322]. Частота развития повторных тромботических событий возрастает и составляет 13-25% в течение

первых 5 лет и 24-30% в течение 10 лет от момента манифестации тромбоза [85, 252]. Данные обстоятельства ведут к прогрессированию посттромботической болезни и частичной или полной утрате работоспособности.

В стационаре частота тромботических событий неуклонно увеличивается. В настоящее время 1,3% приходится на ТГВ и 0,4% – на ТЭЛА [10, 44, 61, 302], что в 10 раз выше вероятности тромботических событий в популяции. В стационаре смертность от ТЭЛА составляет 0,3-0,5%, на долю ТЭЛА без летального исхода приходится 1,52% [281].

Причиной смерти хирургических пациентов после самых распространенных хирургических вмешательств в 6-25% случаев является ТЭЛА [3].

Интенсивность профилактики госпитальных ВТЭО должна быть соизмерима с оценкой вероятности их развития. Стандартные профилактические подходы позволяют существенно снизить риск тромбоэмболических осложнений в группах умеренного и низкого риска, в то время как в группе высокого риска процент осложнений остается достаточно высоким [4, 55, 133, 221], а количество пациентов этой группы в хирургических стационарах достигает 41% [143].

1.2 Патогенез тромбообразования. Роль венозного стаза в инициации тромбообразования

В 1865 году Р. Вирхов описал сочетание патологических факторов, являющихся основным пусковым механизмом внутрисосудистого образования тромбов и известных как триада Вирхова. Она включает в себя изменение свойств крови (состояние гиперкоагуляции), травму стенки сосуда (повреждение эндотелия) и замедление тока крови (стаз). Дальнейшее развитие учения о тромбозе показало, что компоненты триады Вирхова отнюдь не равнозначны и значение каждого из перечисленных факторов до сих пор является предметом дискуссии.

Венозный стаз – один из важнейших механизмов тромбообразования в послеоперационном периоде и может быть скорректирован с использованием

механических методов профилактики ВТЭО. Л.А.Смит с соавторами первыми провели клиническое исследование, показавшее, что существует взаимосвязь между замедлением кровотока и возникновением тромбоза [294].

Венозный стаз, в свою очередь, состоит из следующих компонентов: замедление кровотока, избыточное наполнение вен и дилатация венозных сегментов. Существуют исследования, которые демонстрируют снижение венозного оттока в первые сутки после операции и во время нахождения пациента на операционном столе [16, 24, 65, 322, 340], снижение скорости кровотока во время начала наркоза [241]. При регистрации кровотока на подколенной вене после 4-часового пребывания пациентов в горизонтальном положении было установлено снижение объемной скорости кровотока на 47%, а пиковой скорости – на 22% [338]. Усугубляет ситуацию еще и тот факт, что многие пациенты после операции должны находиться с приподнятым головным концом [80] для профилактики гастроэзофагеального рефлюкса и ИВЛ-ассоциированных пневмоний [309].

По данным исследования, проведенного А.Д.Маклакин с соавторами [240], было установлено, что мышечные вены голени больше, чем остальные вены нижней конечности, способны накапливать контрастный препарат, а эвакуация его происходит в 3 раза медленнее, чем из берцовых вен. А.Н. Николаидес с соавторами показали, что на фоне наркоза клиренс контраста из суральных вен возрастает в 2 раза, при этом клиренс из берцовых вен остается неизменным [214]. Физиологическим механизмом, обеспечивающим дренирование суральных синусов, является работа мышечной помпы голени. По результатам исследования, проведенного в 2014 году Бариновым В. Е. среди общехирургических и нейрохирургических пациентов высокого риска, было выявлено, что тромбоз суральных вен отмечен в 55,6%, а общая вовлеченность вен икры составила 85,1% [5, 21]. В 2015 году по результатам исследования, проведенного среди пациентов с диагнозом колоректальный рак и из группы высокого риска, было выявлено, что тромбоз суральных вен наблюдался в 66,6%, а общая вовлеченность данных зон в патологический процесс составила 86% [56, 326]. Следовательно, именно в

суральных синусах происходит инициация тромбообразования у хирургических пациентов. Тромбоз вен камбаловидной мышцы встречается чаще, чем икроножной. Причина, скорее всего, в том, что камбаловидная мышца имеет более выраженную венозную сеть, эффективное дренирование которой происходит при сокращении мышц голени.

Третий и последний компонент венозного стаза – дилатация вен – обусловлен, в первую очередь, анестезиологическим пособием. Некоторые исследователи выявили увеличение диаметра вен голени на 22-28% под влиянием наркоза [79]. Наиболее выражены эти параметры были для вен икроножной мышцы.

Физиологичным механизмом дренирования суральных синусов является сокращение мышечной помпы голени, что позволяет обеспечить проталкивающий механизм венозного оттока [192], что обеспечивает большую часть венозного возврата. Инициация тромбообразования начинается в венах и синусах икроножной и камбаловидной мышц голени в то время, когда пациент еще находится на операционном столе [124]. Тромбоз, верифицированный в системе нижней полой вены, всегда происходит из суральных синусов [15, 36,47, 119, 213].

Первое четкое морфологическое описание суральных вен и синусов дано С. Кларк и Л.Т. Коттон и относится к 1965 году [119]. Суральные синусы и вены представляют собой расширение сегментов венозной сети икроножной и камбаловидной мышц, размерами в длину до 5 см, в диаметре – 1 см. Данные образования отличаются высокой изменчивостью по количеству и протяженности, могут быть связаны в дистальном отделе с задними большеберцовыми венами, а в проксимальном – с подколенной веной. Основным механизмом дренирования суральных синусов – сокращение мышечной помпы голени, что обуславливает большую часть венозного возврата. Суральные синусы могут депонировать до 300 мл крови. Количество и размер суральных синусов увеличивается в соответствии с возрастом, что является собой прогрессирующий венозный стаз [151].

Сочетание венозного стаза в суральных синусах с гиперкоагуляцией на фоне хирургического вмешательства способствует локальному увеличению концентрации активных факторов свертывания, вазодилатации, микроскопическому повреждению эндотелия, адгезии форменных элементов, что приводит к тромбообразованию [107, 197, 224, 303]. Зафиксирована более низкая фибринолитическая активность крови суральных синусов при сравнении с бедренными венами [146].

Подтверждением того, что тромбоз начинается с сурального синуса, является исследование, проведенное А.Н. Николаидес и соавторами: при флебографии изолированный тромбоз суральных синусов был отмечен в 18% случаев; сочетание тромбоза нескольких венозных сегментов с вовлечением в процесс сурального синуса – в 80% случаев; регистрация проксимального тромбоза поражения вен голени – в 2% случаев [213].

Необходимость четкого понимания венозного стаза крайне важна с точки зрения обеспечения механической профилактики ВТЭО, которая может быть основана как на адекватном дренировании зон застоя, так и на увеличении скоростных показателей.

Зарегистрировано увеличение в крови количества активных факторов свертывания во время и сразу после операции, таких как IX, X, XI, XII [2, 352, 353], маркеров тромбообразования, как D-димер, тромбин-антитромбиновые комплексы, фрагменты протромбина 1 + 2, плазмин и антиплазминовые комплексы; отмечено снижение активности фибринолитической системы (антитромбин-3, альфа-2-антиплазмин, тканевой активатор плазминогена), обусловленное, вероятнее всего, фактором их активного потребления [240, 283, 331].

По данным современной литературы, существует около 30 различных ситуаций, при которых возрастает риск ВТЭО. Среди них: возраст, иммобилизация конечностей, парезы и параличи нижних конечностей, инсульт, онкологическое заболевание и химиотерапия, предшествующие ВТЭО, оперативное вмешательство, ожирение, травма (особенно нижних конечностей),

хронические заболевания вен / варикозные вены, недавний инфаркт, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, катетеризация центральных вен, имплантация кардиостимулятора, нефротический синдром, воспалительные заболевания кишечника, прием эстрогенсодержащих препаратов и модуляторов эстрогеновых рецепторов, беременность / более 3 беременностей в анамнезе, парапротеинемия, полицитемия, гипергомоцистеинемия, болезнь Бехчета, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, курение, прием психотропных препаратов, госпитализация по поводу острого терапевтического заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматоидный артрит, пребывание в доме престарелых, пребывание в вертикальном или сидячем положении более 6 часов в день, длительные путешествия в наземном транспорте и авиаперелеты, мышечная травма, физические усилия, группа крови А, тромбофилии, инфекционные заболевания [19, 20, 59, 98, 118, 161, 154, 159, 242, 259, 267, 278, 279, 295].

Крайне важную роль играет еще и продолжительность оперативного вмешательства. При отсутствии профилактических мероприятий риск тромбоза при 2-часовой операции составляет 20%, 2-3-часовой – 46,7%, более 3 часов – 62,5% [26, 30, 90].

1.3 Стратификация риска развития ВТЭО

Интенсивность профилактики госпитальных ВТЭО должна быть соизмерима с оценкой вероятности их развития. На сегодняшний день существует две модели для стратификации пациентов на группы риска развития госпитальных, в т. ч. послеоперационных, венозных тромбозов. Есть несколько опубликованных руководств, которые существенно различаются по методам, используемым для оценки риска ВТЭО [71].

Первая модель, «групповая», основана на причислении пациента к той или иной известной группе риска, для которой обозначена средняя частота развития осложнений и определена эффективность конкретных профилактических

мероприятий. Данная система представлена в «Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений» и находит широкое практическое применение [49, 51]. Она проста в обращении, но обладает низкой чувствительностью к выявлению наиболее тромбоопасного контингента, т. к. при оценке интегральной вероятности развития ВТЭО не учитывает вклад конкретных факторов риска, а также эффект их кумуляции и синергизма. А это, в свою очередь, приводит к недостаточной профилактике. Более того, хирургические пациенты высокого риска – это крайне неоднородная группа, внутри которой следует выделять еще и группу чрезвычайно высокого риска, у которой стандартные профилактические протоколы являются неэффективными. Исследование, проведенное в 2014 году Бариновым В. Е. среди 140 хирургических пациентов группы высокого риска [6, 21], показало, что определяющим фактором в развитии послеоперационного венозного тромбоза является кумуляция индивидуальных факторов риска. При наличии трех и более индивидуальных факторов риска пациент требует особого внимания.

Вторая модель, «индивидуальная», основана на учете суммарного количества предрасполагающих к тромбозу состояний, влияние каждого из которых на общий риск развития ВТЭО выражено в баллах.

Первая индивидуальная модель стратификации риска обладала недостаточной эффективностью, в этой связи в клинической практике не использовалась. В 2005 году А.Т. Коэн [82] с соавторами создали индивидуальную модель оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов терапевтического профиля. В современной литературе также встречаются модели П. Чопарда [100], М.М. Самамы [279], С.О.Роджерса [263].

Из индивидуальных моделей наиболее приемлемой и клинически валидированной является шкала Каприни [95, 96, 97]. Эта шкала рекомендована к применению АССР в 2012 году. Шкала Каприни известна в двух модификациях: первая от 2005 года, вторая от 2010 года. В настоящее время наиболее используемой и изученной является шкала 2005 года. При ее создании в

исследование были включены пациенты хирургического, сердечно-сосудистого, урологического, гинекологического, отоларингологического отделений и пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

По результатам стратификации все пациенты могут быть разделены на три традиционные группы риска, каждая из которых предусматривает назначение стандартных превентивных мер в различных комбинациях: эластичная компрессия (госпитальный противоэмболический трикотаж, эластичные бинты), антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, антагонисты витамина К, ривароксабан, дабигатран), активные методы ускорения кровотока (интермиттирующая пневматическая компрессия, электромиостимуляция голени). Однако, существует еще и подгруппа чрезвычайно высокого риска, требующая индивидуального и прицельного подхода к назначению профилактических мероприятий. Так, для группы низкого риска рекомендуется ранняя активизация и эластичная компрессия, для группы умеренного риска – эластичная компрессия в сочетании (не обязательно) с фармакопрофилактикой или активные методы ускорения кровотока в случае высокого риска геморрагических осложнений, для группы высокого и чрезвычайно высокого риска – эластичная компрессия в сочетании (обязательно) с введением антикоагулянтов и (возможно) с активными методами ускорения кровотока. И если в группах низкого и умеренного риска стандартный превентивный подход оказывается достаточно эффективным, то у пациентов с высоким и чрезвычайно высоким риском он не всегда позволяет предотвратить развитие ВТЭО [4,27, 31, 46, 54, 56, 60, 133]. Между тем, удельный вес больных из группы высокого и чрезвычайно высокого риска в хирургическом стационаре может достигать 41%, более [143]. В 2014 году Лобастовым К. В. было проведено исследование, направленное на оценку валидности шкалы Каприни 2005 года. Данное исследование подтвердило высокую диагностическую ценность данной шкалы [64].

1.4 Методы борьбы с венозным стазом у хирургических пациентов

К «неспецифическим», или «механическим», методам профилактики, в основе которых ускорение оттока крови и улучшение дренирования, относятся следующие: возвышенное положение конечностей, активное мышечное сокращение, обусловленное активизацией пациента и использованием лечебной физкультуры, эластичная компрессия, электрическая стимуляция мышц голени и перемежающаяся пневматическая компрессия.

1.4.1 Эффективность различных методов ускорения венозного оттока

1.4.1.1 Возвышенное положение нижних конечностей, активные мышечные сокращения, ранняя активизация

Возвышенное положение нижних конечностей представляет собой самый простой способ профилактики. В современной литературе существует множество клинических исследований, подтверждающих профилактическую эффективность данного мероприятия. Было выявлено 2-кратное увеличение скорости движения меченого изотопа при возвышении положения конечности или опускании головы пациента на 10 градусов [102, 166, 361]. А.Д. Маклаклин с соавторами в своем флебографическом исследовании зарегистрировали улучшение дренирования суральных синусов при возвышении конечности на 15 градусов [340]. В своем клиническом исследовании с применением доплерографии Б. Сигел с соавторами отметили на бедренной вене ускорение линейной скорости кровотока на 30% при возвышении положения конечности на 10 градусов [288]. Д.С. Розенгартен и Дж. Лэйрд, а также Дж.В. Кембл в своих исследованиях не выявили достоверного снижения ВТЭО на фоне возвышенного положения нижних конечностей [169, 179].

Таким образом, рассматривать возвышенное положение нижних конечностей как самостоятельный метод профилактики не представляется

возможным. Использовать его можно только в сочетании с другими профилактическими мероприятиями.

В горизонтальном положении, при мышечном сокращении икры, линейная скорость венозного оттока способна увеличиться в среднем в 3 раза, при вставании на носочки в вертикальной позиции отмечается увеличение линейной скорости в 4,5–9 раз [150, 325, 338, 344, 354, 357].

Поэтому раннюю активацию также необходимо рассматривать как один из компонентов комплексной профилактики.

1.4.1.2 Эластичная компрессия

Эластичная компрессия – один из самых простых и рутинных методов профилактики ВТЭО, широко используемых у пациентов групп низкого и умеренного риска [50, 143]. На фоне применения этого метода удается достигнуть снижения ВТЭО на 48-87% [1, 7, 8, 9, 11, 18, 42, 52, 75, 77, 107, 152, 164, 173, 262, 274, 351], отмечается снижение риска развития проксимального тромбоза на 50%, без существенного влияния на частоту возникновения ТЭЛА. Однако среди травматологических пациентов, даже на фоне применения эластичной компрессии, частота ТГВ продолжает оставаться высокой и достигает 59% [80,153]. Среди пациентов, перенесших инсульт, не отмечено снижение ВТЭО на фоне применения компрессионного трикотажа, в то время как трофические изменения кожи нижних конечностей, ассоциированные с его применением, возникают чаще [136, 230]. Частота ВТЭО среди пациентов группы высокого риска на фоне изолированного применения компрессионного трикотажа продолжает оставаться высокой и составляет от 6 до 26%, в среднем составляет 13,2% [136, 165,216, 248,313, 318, 321, 323, 332]

Несмотря на большое количество исследований, механизм и эффекты эластичной компрессии недостаточно изучены. При использовании эластичной компрессии градиент давления на лодыжке составляет 18–26 мм рт. ст. и постепенно уменьшается в проксимальном направлении до 8–12 мм рт. ст. на бедре. Данное обстоятельство приводит к увеличению пиковой скорости

кровотока в бедренной вене в 2,5 раза [289]. Действие внешнего давления, по данной теории, способствует уменьшению диаметра вен и приводит к увеличению линейной скорости кровотока [301]. Вместе с тем, с появлением ультразвукового ангиосканирования одни исследования демонстрируют практически полное отсутствие гемодинамических изменений на фоне применения эластичной компрессии [129, 194, 320], в то время как при других отмечается незначительное изменение линейной скорости кровотока [171, 215]. Дж.С. Макин с соавторами показали, что на фоне применения эластичной компрессии не отмечается ускорение опорожнения суральных синусов [275].

Положение тела и сила тяжести – одни из важнейших факторов, влияющих на давление в просвете вен. Давление 20-25 мм рт. ст. в горизонтальном положении тела, 50-60 мм рт. ст. в сидячем положении и 70-80 мм рт. ст. при вертикальной позиции является оптимальным для полной компрессии поверхностных вен [227], что также может приводить и к уменьшению просвета и емкости глубоких вен, что, в свою очередь, ведет к снижению скорости кровотока и в глубокой венозной системе [107, 171, 184]. Р. Дж. Моррис с соавторами считают, что именно этот эффект ЭК (эластичной компрессии) лежит в основе данного метода [207].

Эластичная компрессия обеспечивает сдавление поверхностных и усиливает опорожнение глубоких вен, что и лежит в основе ее профилактической эффективности.

Наиболее часто используемый профилактический трикотаж имеет градиент давления от 18-22 мм рт. ст. на лодыжке до 8-10 мм рт. ст. на бедре [289], параметры, установленные 35 лет назад. На фоне такой компрессии не отмечается гемодинамически значимого ускорения кровотока и перераспределения крови между поверхностной и глубокой венозной системой [301], не более чем при возвышенном положении конечности, а у пациентов с варикозной болезнью на фоне такого градиента не представляется возможным достигнуть достаточной компрессии варикозно измененных вен [184]. При горизонтальном положении тела, особенно у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового

кровообращения (ОНМК), компрессия в 10-20 мм рт. ст. вызывает серьезные нарушения микроциркуляции, вплоть до трофических расстройств и некрозов кожи [136, 323]. По данным современной литературы, около 11% некрозов кожи среди хирургических пациентов в Шотландии наблюдались на фоне применения компрессионного трикотажа [157].

Современный компрессионный трикотаж представлен в двух вариантах: компрессионные чулки и компрессионные гольфы. С точки зрения изменения гемодинамики, вид компрессионного изделия не имеет существенного значения среди онкологических, травматологических и хирургических пациентов [236, 274, 324]. Однако применение именно компрессионных чулок позволяет снизить риск проксимального тромбоза на 31% у пациентов, перенесших ОНМК, но значительно чаще вызывает трофические нарушения [196, 321].

Трофические нарушения обусловлены также неправильным ношением компрессионного трикотажа. Только 70% пациентов правильно носят компрессионные гольфы, для чулок эта цифра значительно ниже и составляет 37,5% [287].

Неадекватное использование компрессионного трикотажа может быть также связано со сложностью его использования и несоответствием заявленных производителем характеристик.

Компрессионный трикотаж – рутинный, но не всегда достаточно эффективный метод профилактики среди пациентов группы крайне высокого риска.

1.4.1.3 Интермиттирующая пневматическая компрессия (ИПК)

Интермиттирующая пневматическая компрессия (ИПК) – хорошо изученный метод профилактики госпитальных ВТЭО. Он относится к т. н. «механическим», или «неспецифическим», способам профилактики венозных тромбозов, направленных на купирование венозного стаза, как одного из компонентов патогенетической триады тромбообразования [343].

Метод является эволюцией баротерапии и получил наиболее интенсивное развитие в начале XX века, когда появились подходящие эластичные материалы для создания удобных пневматических камер, позволяющих локализовать эффекты воздействия повышенного давления.

В качестве средства для профилактики послеоперационных тромбозов пневмокомпрессия начала применяться в 1970-х годах [234, 260, 270, 271, 299]. В основу развития методики легли, с одной стороны, первичные неудачные эксперименты с применением эластичной компрессии [269], а с другой стороны – данные о значительном ускорении кровотока при пассивном мышечном сокращении на фоне электрической стимуляции мышц голени, которое ассоциировалось со снижением риска развития послеоперационных венозных тромбозов [130, 272]. На основании этого В.К. Робертс совместно с С. Сабри и другими коллегами в 1972 году предположили, что ключом к эффективной профилактике послеоперационных ВТ является пульсирующий характер венозного оттока со значительным повышением его скоростных показателей. Ими был проведен ряд экспериментов на животных и пациентах, подвергшихся оперативному вмешательству на венозной системе нижних конечностей [163, 260, 270, 271]. На основании измерения скорости кровотока методом прямой магнитной флоуметрии было показано, что перемежающееся компрессионное воздействие на мягкие ткани нижних конечностей способно значительно увеличивать пиковую скорость венозного оттока при неизменной средней скорости, при этом степень прироста показателя пропорциональна прикладываемому давлению. Полученные экспериментальные данные подтверждались клиническими испытаниями первых аппаратов для пневмокомпрессии, которые позволили снизить частоту развития тромбоза с 28,2 до 5%. Дальнейшее развитие методики было связано с поиском оптимальных параметров давления и частоты компрессионного воздействия на конечности, обеспечивающих максимальную клинико-гемодинамическую эффективность.

Существует множество аппаратов ИПК, различающихся между собой по техническим характеристикам, что обеспечивает разную клиническую и гемодинамическую эффективность при применении этих устройств. Технические характеристики, по которым вышеописанные устройства могут отличаться, следующие: количество манжет, наполняемых воздухом, длина пневматического чулка (стопа, голень, бедро и их комбинации), режим, частота и симметричность компрессии, величина давления, скоростные показатели инсuffляции/десuffляции и пр.

В настоящее время широко применяются устройства, обеспечивающие последовательную градуированную компрессию нижних конечностей от стопы и далее – голени и бедра. Манжеты на таких аппаратах последовательно наполняются воздухом при помощи специального насоса, способного создать уменьшение градиента давления в проксимальном направлении от 120–130 мм рт. ст. на стопе, до 40–50 мм рт. ст. на лодыжке и до 20-30 мм рт. ст. на бедре.

Последовательное снижение давления, возникающее при использовании ИПК, обеспечивает эффективное опорожнение периферического венозного русла и направление кровотока к сердцу.

Существует симметричная (пневматическая манжета охватывает по всей окружности всю конечность) и асимметричная (пневматическая манжета располагается сзади, а на остальной поверхности конечности расположен нерастяжимый материал чулка) интермиттирующая пневматическая компрессия [207].

Исследование по изучению асимметричной компрессии, проведенное М. Гриффин с соавторами, выявило относительно низкие значения ПСК, хотя при компьютерном моделировании этого метода отмечается выраженная компрессия вен, большие скорости кровотока [114].

Результаты исследований, посвященных изучению регионарной венозной гемодинамики на фоне пневматической компрессии, демонстрируют существенное увеличение пиковой скорости кровотока: в подколенной вене данный параметр увеличивается в 1,8–15 (в среднем 5 раз), в бедренной вене в

1,1–12,5, (в среднем в 3,7 раз). Также было установлено, что для подколенной вены среднее абсолютное значение пиковой скорости кровотока (ПСК) составляло 54,5 см/с, а для бедренной – 49,8 см/с [89, 114, 141, 129, 163, 209, 210, 257, 339, 354, 355].

К.Т. Делис показал, что использование ИПК для голени и стопы с уровнем более 120 мм рт. ст. в сочетании с быстрым раздуванием манжеты обеспечивает линейную скорость кровотока более 100 см/с [141]. Однако при применении устройств, отличающихся быстрой инсуффляцией воздуха, тем самым обеспечивающих и быстрое опорожнение вен за счет увеличения линейной скорости кровотока, отмечаются низкие величины объемного кровотока [114], что приводит к большей частоте возникновения ТГВ [251].

Однако некоторые исследователи придерживаются мнения, что одним из важнейших параметров, характеризующих устройства ИПК, является объем крови, изгнанной за единицу времени [111].

Этим показателем интегрально определяется эффективность таких механизмов действия пневматической компрессии, как опорожнение венозного сегмента нижних конечностей и уменьшение давления в данном участке периферического сосудистого русла, что, по механизму Старлинга, приводит к увеличению артериального притока и наполнению венозного сегмента в паузах между периодами инсуффляции/десуффляции. Использование устройств ИПК, в технических характеристиках которых заложен режим последовательной градуированной компрессии, позволяет достичь максимального объема крови, изгнанной за час, данный параметр может составить порядка 7800 мл [114].

Применение интермиттирующей пневматической компрессии нижних конечностей позволяет ускорить венозный отток, увеличить локальную и системную фибринолитическую активность крови, а также ускорить спонтанный эуглобулиновый лизис сгустка крови, взятой как из нижних, так и из верхних конечностей [314].

Помимо всего сказанного, применение ИПК нижних конечностей препятствует увеличению времени эуглобулинового лизиса в послеоперационном

периоде у онкологических больных [134], что способствует повышению индекса фибринолитической активности крови в раннем послеоперационном периоде [135].

По данным исследования, проведенного в конце 1990-х гг., выявлено, что при использовании ИПК отмечается активация фибринолиза вследствие уменьшения концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена-1, способствующего повышению активности тканевого активатора плазминогена и увеличению концентрации ингибитора пути тканевого фактора и соответствующего снижению активности тканевого фактора [168, 319]. Наиболее вероятно, что данные результаты обусловлены ответом эндотелия на увеличивающееся напряжение сдвига.

В настоящее время существует множество различных аппаратов ИПК, отличающихся между собой как по техническим характеристикам, так и по другим параметрам. Это, в свою очередь, рождает вопрос о преимуществах и недостатках того или иного устройства, вместе с тем, среди всего существующего многообразия провести компетентное сравнение по тому или иному признаку не представляется возможным. В современной литературе также нет достаточного количества информации о необходимости применения устройств ИПК, обеспечивающих компрессию бедра, материалов по сравнению эффективности одномоментной равномерной и последовательной градуированной компрессии и исследований по применению пневматической компрессии для венозного сплетения стопы, обеспечивающей максимально эффективное опорожнение периферического венозного русла [207].

Одни исследования показывают, что устройства, обеспечивающие компрессию голени, в сравнении с устройствами последовательной компрессии голени и бедер [9], другие же демонстрируют более высокую скорость пикового кровотока при изолированной компрессии голени [98].

Ряд исследований говорит о том, что длина пневматической манжеты существенным образом не влияет на общую частоту ВТЭО [210, 251], однако при

изолированной компрессии голени отмечается более высокая частота возникновения проксимального тромбоза [210].

По результатам ряда сравнительных клинических исследований устройств равномерной (обеспечивается неизменный уровень давления на протяжении всей нижней конечности) компрессии и последовательной градуированной компрессии глобальных клинически значимых отличий между ними не выявлено. Они схожи по скоростным показателям. Необходима, однако, большая длительность использования устройств последовательной градуированной компрессии [129, 207, 354].

Большое разнообразие устройств ИПК, различающихся между собой по техническим характеристикам, рождает большое количество вопросов о преимуществах и недостатках различных приборов. Более того, отличие устройств сразу по множеству параметров делает невозможным их адекватное сравнение по конкретному признаку. На сегодняшний день опубликовано ограниченное количество клинических исследований по сравнению эффективности применения различных аппаратов для проведения ИПК. Отдельный интерес по этому вопросу представляет работа М.С. Проктора с соавторами [251]. Авторы провели проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и комплаентности при использовании 5 типов устройств для ИПК на базе многопрофильного стационара, включившее 1350 пациентов. Были оценены следующие разновидности ИПК: манжета до колена с равномерной (1) и последовательной градуированной компрессией и быстрой инфляцией (2), манжета выше колена с равномерной (3) и последовательной градуированной компрессией (4-5). Частота развития ВТ в зависимости от устройства варьировала от 2,0 до 9,8%, при этом максимальное ее значение наблюдалось на фоне применения аппарата с быстрой инфляцией и манжетой на голень (2). При этом обобщенный анализ не показал достоверной связи между длиной пневматической шины устройств пневмокомпрессии и частотой возникновения тромботических событий, равно как и общей продолжительностью сеансов

пневматической компрессии. В отношении приверженности пациентов и медицинского персонала наилучшие результаты продемонстрировали устройства ассиметричной последовательной градуированной компрессии голени и бедра (4-5). Между тем, последний метаанализ из Кохрановской библиотеки говорит об отсутствии достоверных преимуществ какого-либо конкретного устройства для ИПК в отношении профилактики тромбоза после эндопротезирования тазобедренного сустава [364].

В настоящее время в область интереса все больше попадают устройства для компрессии венозного сплетения стопы. Это обусловлено простотой и удобством их применения вне зависимости от расположения операционного поля, допустимостью применения даже при травме нижних конечностей. Однако клиническая эффективность их изолированного применения недостаточно высока при сравнении с устройствами для компрессии голени и всего сегмента нижней конечности. Доказательных результатов, позволяющих достоверно оценить клиническую эффективность пневмокомпрессии стопы, на сегодняшний день недостаточно. Существует ряд исследований, показывающих снижение ВТЭО у пациентов с политравмой [299], а также перенесших операции на суставах, у которых применялась изолированная пневмокомпрессия стопы в сравнении с пациентами, у которых методика не применялась [246]. Данная методика является более эффективной, чем фармакопрофилактика нефракционированным гепарином [280, 300], и сопоставима по результативности с использованием низкомолекулярных гепаринов [348].

Отмечено ускорение скорости линейного кровотока при их использовании на бедренной вене в среднем лишь в два раза [277, 315, 339, 349, 354], на подколенной вене в три раза [257], небольшой прирост продолжительности и меньшие показатели объемного кровотока [141]. Это обусловлено в 5-10 раз меньшим объемом венозного русла стопы по сравнению с венозным руслом голени [257, 191].

Данные мировой литературы показали, что применение ИПК позволяет уменьшить частоту тромбозов в послеоперационном периоде на 60-66%, частоту

проксимальных тромбозов – на 56% [262, 337]. Применение интермиттирующей пневматической компрессии совместно с антикоагулянтной терапией позволяет снизить вероятность ТГВ на 26-86% [110, 262], в том числе и в послеоперационном периоде у пациентов нейрохирургического профиля [247]. В группе пациентов крайне высокого риска, за исключением травматологии и ортопедии, частота возникновения ВТЭО при применении ИПК составляет от 1,5 до 55,5% и в среднем составляет около 14% [90, 94, 102, 115, 134, 135, 198, 204, 229, 242, 245, 251, 261, 291, 313, 335, 342].

Клиническая эффективность монопрофилактики посредством ИПК сопоставима с таковой на фоне применения антикоагулянтов, поэтому метод традиционно считается альтернативой фармакопрофилактике и рекомендуется к использованию у пациентов из группы умеренного и высокого риска развития послеоперационных ВТЭО при наличии серьезной угрозы геморрагических осложнений. Таким образом, ИПК чаще всего применяется в первые сутки после нейрохирургических вмешательств до достижения стабильного гемостаза в зоне операции. У отдельной категории больных, наиболее склонных к развитию послеоперационного тромбоза, применение ИПК может осуществляться в комплексе с назначением прямых антикоагулянтов. Обычно такая практика характерна для пациентов ортопедического профиля после эндопротезирования крупных суставов. Изолированное использование методики, по данным метаанализов, позволяет снизить риск развития послеоперационного тромбоза на 60-66%, а его проксимальной локализации – на 56% без значительного влияния на опасность развития фатальных тромбоземболий [31, 38].

Применение интермиттирующей пневматической компрессии рекомендовано среди пациентов чрезвычайно высокого и среднего риска не только хирургического профиля, в том числе и среди пациентов, которым назначение антикоагулянтной терапии противопоказано. Среди больных группы чрезвычайно высокого риска применение ИПК возможно совместно с назначением 49 прямых антикоагулянтов [49, 144]. Между тем, по данным

клинических исследований, оценивающих эффективность ИПК по сравнению с отсутствием профилактики или применением других превентивных подходов, истинная частота регистрации бессимптомных венозных тромбозов варьирует в широких пределах и может достигать абсолютно неудовлетворительных величин.

1.4.1.4 Электрическая стимуляция мышц голени

Этот метод профилактики появился в 60-70-х годах XX века. Первые исследования в этой области принадлежат профессору Э. Николаидесу, который провел испытание устройства Thrombophylactor среди 116 пациентов хирургического профиля. По результатам исследования, частота послеоперационных ВТЭО снизилась на 92% [212]. В качестве скрининга проводилась доплерография. Была определена оптимальная частота электрических импульсов, которая составляла 12–15 импульсов в минуту, интервалы в 4–5 секунд между импульсами были оптимальны для наполнения вен нижних конечностей. Однако использование данного устройства было существенно ограничено интенсивным болевым синдромом, ограничивающим его применение.

Дальнейшие работы по изучению профилактической эффективности электрической миостимуляции (ЭМС) дали противоречивые результаты: некоторые показывали снижение частоты ВТЭО на 60–80% [92, 212, 264], но другие, наоборот, не выявили разницы в частоте возникновения ВТЭО без и с использованием ЭМС [128].

Симультанное применение ЭМС с декстранами [240] уступало по своей эффективности сочетанию ИПК + эластичной компрессии (ЭК) или профилактическому подкожному введению мини-доз гепарина [211, 264]. В то время как сочетание ЭМС + антикоагулянты (АК) позволило снизить частоту ВТЭО у нейрохирургических пациентов с травмой позвоночника до 6,7% [124].

В 1982 году профессор Б. Линдштрём с соавторами установили, что для создания короткого тетанического сокращения икроножной мышцы,

обеспечивающего максимальное изгнание крови, необходима стимуляция в групповом режиме по 6 импульсов с частотой 8 Гц и продолжительностью 50 мс. Это обеспечивало бы генерацию 8 сокращений икроножной мышцы [140].

Дальнейшие исследования показали, что частота 1 Гц приводит к сокращению единичных мышечных волокон, частота 30-50 Гц генерирует тетаническое сокращение, при этом частота 30 Гц является пограничной [254]. Увеличение ПСК на 62% и 95% происходит при воздействии импульсов с частотой 3 Гц и 35 Гц соответственно [172]. В этой связи современные электромиостимуляторы работают с генерацией двухфазных импульсов с заданной частотой.

Для обеспечения оптимальной частоты мышечных сокращений электромиостимуляторы подают импульсы залпами с определенной частотой и продолжительностью. Механизм работы электромиостимулятора должен быть синхронизирован с работой поперечнополосатой мышцы, следовательно, импульсы должны поддерживать 3 фазы: подъем (реполяризация), плато (потенциал покоя) и спад (деполяризация). Это необходимо не только для эффективной работы, но и для профилактики контрактуры. Мышечное сокращение происходит в фазу плато и длится 1-2 с [70, 192, 344]. Б.Дж. Бродерик с соавторами показали, что в результате электромиостимуляции 1 раз в минуту отмечается увеличение ПСК в 7,5 раз и увеличение объемной скорости кровотока (ОСК) в 4 раза [70]. Эффективное изменение гемодинамически значимых параметров и наполнение суральных вен в перерывах происходит при стимуляции от 1 до 8 раз в минуту. Линейная скорость кровотока возрастает в 2-4 раза, причем больше в подколенной вене, чем в бедренной. Электромиостимуляция с частотой более чем 8 раз в минуту не является эффективной, так слишком короткие паузы не дают возможности достигнуть хорошего наполнения суральных вен, что не дает гемодинамически значимых изменений. Но за счет увеличения количества импульсов в минуту, а следовательно, и увеличения сокращений, как показали в своем исследовании М. Гриффин и соавторы [317], суммарный объем изгнанной крови возрастает: при частоте сокращения 1 раз в минуту объем изгоняемой крови

составляет 2 мл за 1 сокращение, следовательно, в минуту это около 240 мл. Данный показатель значительно выше, чем для устройств ИПК [111]. В настоящее время в современной литературе пока нет исследований, показывающих, насколько важна степень функционального развития икроножной мышцы.

При проведении исследований по изучению скоростных показателей кровотока при электромиостимуляции мышц стопы были получены неоднородные результаты: в первом случае отмечалось ускорение кровотока в подколенной и бедренной венах в 1,1-1,2 раза (что примерно соответствовало гемодинамическим параметрам при электромиостимуляции мышц голени); во втором случае существенного изменения скоростных показателей не отмечалось.

Электромиостимуляция – это, безусловно, очень физиологичная методика, способная обеспечить дренирование суральных синусов как зон максимального застоя, однако в настоящее время в современной литературе нет достаточного количества работ об эффективности применения ЭМС в профилактике ВТЭО.

1.4.1.5 Антикоагулянты

Фармакопрофилактика широко используется в современной медицине для борьбы с ВТЭО.

Гепарин является типичным представителем антикоагулянтов прямого действия. Дж. МакЛин в 1916 году выделил его из печени, в связи с чем препарат и получил свое название. По химической природе является полисахаридом, в составе цепей которого повторяющиеся дисахаридные звенья альфа-D-глюкозамина и уроновой кислоты, представленной остатками L-идуроновой или D-глюкуроновой кислоты [16]. Молекулярная масса гепарина варьирует от 3 000 до 30 000 дальтон, составляя в среднем 15 000 дальтон, что соответствует 45 повторяющимся дисахаридным остаткам [79, 156, 175].

Доказательства того, что гепарин обладает антикоагулянтными свойствами, были известны еще 100 лет назад [200]. Лишь 50 лет спустя, в 1970-х годах, был найден ко-фактор антитромбин, через который гепарин реализует свой антикоагулянтный эффект [72, 265, 266, 306].

Гепарин активирует молекулу антитромбина при помощи своей уникальной пентасахаридной последовательности и посредством связи с лизиновым центром на поверхности молекулы антитромбина, в этой связи активность антитромбина возрастает в 3-4 раза. В результате этих конформационных изменений комплекс гепарин + активный антитромбин-3 блокирует эффекты активированных факторов свертывания крови: IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa [265]. Самими восприимчивыми являются IIa и Xa факторы, но чувствительность тромбина в 10 раз выше. При этом для инактивации тромбина необходима молекула гепарина с достаточной длиной пентасахаридной цепи, чтобы связать активированный антитромбин со IIa фактором для образования единого тройного комплекса. В то время как для инактивации Xa достаточно лишь молекулы активированного антитромбина [86, 345]. Через уникальный пентасахаридный фрагмент молекулы нефракционированного гепарина (НФГ) происходит инактивация Xa фактора [79, 181, 362]. При отсутствии пентасахаридного фрагмента молекулы гепарина в стандартных дозировках обладают слабой антикоагулянтной активностью. Однако увеличенные дозы такого гепарина обладают способностью блокировать активный тромбин независимо от присутствия пентасахаридных фрагментов через другой плазменный ко-фактор гепарина-II, а при последующем увеличении дозы даже низкоафинный гепарин начинает тормозить образование Xa фактора при помощи особых независимых от антитромбина и ко-фактора-II механизмов, что позволяет НФГ преодолевать резистентность при дефиците естественных антикоагулянтов [328, 350].

Инактивация молекулы тромбина происходит двумя способами: при воздействии на тромбин активированного антитромбина и в результате неспецифического взаимодействия молекулы гепарина с тромбином (сила такого взаимодействия находится в прямо пропорциональной зависимости от длины молекулы гепарина). Таким образом, гепарин также блокирует тромбинзависимую активацию тромбоцитов факторов свертывания V, VIII, XI [85, 220, 219, 250].

Для воздействия на Xa фактор необходима лишь молекула антитромбина, претерпевшая конформационные изменения в активном аргининовом центре, для

которых не имеют значение длина молекулы гепарина и наличие в ней пентасахаридной цепи.

В результате взаимодействия гепарина с ко-фактором-II происходит инактивация IIa фактора. Это взаимодействие зависит от длины молекулы гепарина, обязанной содержать более 24 мономеров, но не зависящей от экспрессии специфического пентасахарида. При данном взаимодействии имеет место доза-зависимый эффект [5, 35, 58, 42, 181]. Данный эффект особенно актуален, когда имеет место врожденная или приобретенная недостаточность антикоагулянтов, например у септических пациентов с ДВС-синдромом.

Гепарин также способен блокировать IXa фактор, но для этого необходимы крайне высокие концентрации гепарина, в этой связи данный эффект не имеет большого клинического приложения [350].

Гепарин способен напрямую взаимодействовать с тромбоцитами, индуцируя или тормозя их активность. При этом чем больше молекула гепарина и чем ниже ее сродство к антитромбину, тем больше ее сродство к тромбоцитам, чем низкомолекулярный гепарин (НМГ) [276]. У людей гепарин способен увеличивать время кровотечения [158], а в эксперименте на кроликах отмечено, что гепарин способен усугублять кровопотерю из микроциркуляторного русла [14, 88, 146, 160, 161, 218]. При взаимодействии гепарина с тромбоцитами, эндотелиоцитами кровотечение развивается не только за счет его антикоагулянтных эффектов, но и за счет сорбции на поверхности клеток и изменения заряда их мембран [88, 160, 218]. Помимо влияния на гемостаз отмечена способность гепарина к подавлению пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [169, 104], уменьшению образования остеобластов и стимуляции остеокластов, что способствует разрежению костной ткани и развитию остеопороза [286, 316]. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения является наиболее значимым негеморрагическим осложнением применения гепарина [347].

Гепарин также обладает противовоспалительными свойствами: ограничивает активацию провоспалительных цитокинов, блокирует адгезию и

активацию нейтрофилов, влияет на экспрессию ядерного фактора каппа, регулирующего апоптоз [363].

Механизм действия гепарина. При пероральном приеме биодоступность гепарина сводится к нулю. В этой связи для развития антикоагулянтного эффекта возможно введение его только парентеральными способами: подкожно (эффект развивается через 40-60 минут и длится до 8 часов); внутримышечно (действие начинается через 15-30 минут и длится до 6 часов; внутривенно (эффект развивается «на игле» и продолжается 4-5 часов); при ингаляционном введении эффект достигает максимума через 24 часа и продолжается в течение 1-2 недель [13, 114, 232].

Гипокоагуляционный эффект гепарина зависит от индивидуальных особенностей реципиента в связи с тем, что в системном кровотоке гепарин связывается с белками плазмы, что объясняет развитие гепаринорезистентности [162, 278], и сорбируется на эндотелиоцитах, увеличивая их отрицательный заряд, а также эндотелицитами и макрофагами, что приводит к созданию депо гепарина в организме [33]. Вдобавок взаимодействие гепарина с фактором Виллебранда тормозит активацию тромбоцитов [296].

В инактивации гепарина участвуют эндотелиоциты и макрофаги, поглощающие и деполимеризующие его (быстрый путь) [87, 122, 148, 180, 195, 199, 223], и почки (медленный путь). Гепарин сорбируются клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) в доза-зависимой манере. Фармакокинетика гепарина не является четко линейной, хотя и зависит от первоначальной дозы.

Как установили А. Терпи с соавторами, средняя концентрация НФГ в плазме крови, соответствующая $0,01 \pm 0,005$ ЕД/мл, достигается двукратным в течение суток подкожным введением 5000 ЕД; средняя концентрация $0,18 \pm 0,017$ ЕД/мл достигается и поддерживается при двукратном подкожном введении 12500 Ед НФГ в сутки [332].

В.У. Хоммс с соавторами провели метанализ, по результатам которого было установлено, что подкожное введение НФГ является более эффективным (и по

концентрации в плазме крови, и по длине АЧТВ) и безопасным по сравнению с перманентной внутривенной инфузией препарата как в профилактике, так и в лечении ВТЭО [307].

В этой связи рекомендуется начинать лечение ВТЭО с инициального болюсного внутривенного введения 5000 ЕД с последующей постоянной внутривенной инфузией со скоростью 1000-1300 ЕД/ч. или последующим подкожным введением в разовой дозе 12 500-15 000 ЕД 2 р./сут. (25 000-30 000 ЕД в сутки). Различие между западными и отечественными рекомендациями состоит в том, что первые рекомендуют двукратное подкожное введение гепарина (руководствуясь данными экспериментов *in vivo*), в то время как отечественные рекомендуют трехкратное подкожное введение в течение суток [49, 226].

Вместе с тем наиболее эффективным является индивидуальный подход к назначению гепарина. Выбор дозы зависит от массы тела и проводится при контроле АЧТВ, как, например, НФГ в виде внутривенного болюса 5000 ЕД с последующим введением 250 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов (500 ЕД/сут.) или начальная подкожная доза 333 ЕД/кг с последующим введением 250 ЕД/кг каждые 12 часов (500 ЕД/сут.) является не менее эффективным и безопасным способом, чем подобранные по массе тела фиксированные дозировки НМГ [113, 239].

Несмотря на клиническую эффективность и индивидуальный подход к профилактике, применение НФГ неразрывно связано со сложностями подбора дозировки и большой опасностью геморрагических осложнений. Это побудило клиницистов к поискам других препаратов для фармапрофилактики. Позднее были предложены антагонисты витамина К, применение которых требовало еще более тщательного титрования дозы, а эффективность применения существенно зависела от особенностей питания пациентов, более того, риск развития геморрагических осложнений был существенно выше, чем на фоне применения НФГ [284]; аспирин [217], активаторы фибринолиза [145], декстранов [91, 255]. Ни один из этих препаратов не смог превзойти гепарин, что побудило хирургов вновь вернуться к применению гепарина.

Гепарин существенно усиливает активность ингибитора Ха фактора, при этом количество гепарина, необходимое для этого, минимально [362], оно в 50 раз меньше той дозы гепарина, которая необходима для инактивации тромбина.

Как известно, гепарин хорошо поглощается и депонируется клетками ретикуло-эндотелиальной системы, отсюда, если превентивно создать в организме депо гепарина, это усилит интраоперационный антикоагулянтный профилактический эффект [3]. Таким образом сформировалась концепция применения мини-доз гепарина [185]. Такой общепринятой дозировкой НФГ стала доза 5000 ЕД, вводимая за 2 часа до операции и далее каждые 12 часов. Применение мини-доз в хирургической практике привело к существенному снижению ВТЭО [284], что было подтверждено инструментальными методами [139, 186, 360]. А.Н.Николаидес с соавторами в своем исследовании, включившем в себя более 250 пациентов различного хирургического профиля, показали, что продолжение использования гепарина в послеоперационном периоде также способствует существенному снижению ВТЭО с 23% в контрольной до 0,8% в основной группе с существенным уменьшением наиболее опасных проксимальных тромбозов: с 7,5 до 0% [292]. Профессор В.В. Каккар с соавторами провели крупнейшее международное исследование, включившее более 4000 пациентов, по результатам которого на фоне трехкратного (с 8-часовым интервалом) введения НФГ было отмечено существенное снижение ВТЭО [243].

Обобщенные результаты метаанализов показывают высокую эффективность применения фиксированных профилактических дозировок НФГ в стандартных режимах у общехирургических пациентов, выражающуюся в достоверном уменьшении частоты регистрации ВТ в послеоперационном периоде (с 22 до 9%), ТЭЛА (с 2,0 до 1,3%), фатальной ТЭЛА (с 0,8 до 0,3%), а также летальности от всех причин (с 4,2 до 3,2%) по сравнению с отсутствием профилактики [101, 253]. Однако на фоне использования фармакопрофилактики отмечено достоверное повышение частоты развития геморрагических осложнений (с 3,8 до 5,9%), в особенности со стороны операционной раны.

Прямое сравнение двух режимов применения НФГ (5000 ЕД 2 и 3 р./сут.) у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах пищеварения, не выявило преимуществ трехкратного введения мини-доз гепарина [258]. Однако выполненные метаанализы характеризуют большей эффективностью трехкратное введение НФГ, которое ассоциируется с увеличением риска развития кровотечения, особенно у онкологических пациентов, перенесших оперативное лечение [28, 46, 101, 253].

С. Торнгрен с соавторами провели исследование, которое не выявило существенной разницы в возникновении послеоперационных венозных тромбозов при 2- и 3-кратном введении 5000 ЕД НФГ пациентам, перенесшим большие абдоминальные операции, однако при 3-кратном введении риск геморрагических осложнений, несомненно, был выше [330].

По данным других метаанализов, профилактическая эффективность 3-кратного введения мини-доз НФГ выше, однако выше и риск геморрагических осложнений, особенно у онкологических пациентов [101, 253]. По данным мировой литературы, нет достоверной разницы при использовании НМГ и НФГ. По обобщенным данным американского гайдлайна АССР, проанализировавшего более 9 метаанализов, преимуществами применения НМГ является удобство их применения и низкий риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении [74, 144].

По результатам европейских исследований, НМГ в рамках профилактики значительно снижают риск ТЭЛА, в сравнении с НМГ, однако, существенной разницы в возникновении ВТ не отмечается [241].

Несмотря на фармакопрофилактику стандартными дозами (используется ли НМГ или НФГ), частота развития послеоперационных ВТЭО продолжает оставаться высокой и колеблется от 1,9 до 33% в группе пациентов высокого риска, в среднем составляет 13,4%. Некоторые исследования демонстрируют возникновение ВТЭО в послеоперационном периоде у 20% пациентов хирургического профиля [90, 336, 358], с минимальным изначальным риском развития последних. Совместное применение фармакопрофилактики и

механической профилактики позволяет снизить эту цифру до 10,1% [55, 61, 69, 76, 84, 90, 94, 99, 116, 117, 120, 121, 124, 127, 132, 136, 137, 139, 142, 174, 177, 178, 187, 186, 189, 198, 201, 209, 216, 225, 228, 238, 244, 245, 249, 250, 282, 292, 293, 304, 329, 333, 336, 342, 344, 358, 359].

Причина такой высокой частоты возникновения ВТЭО, на наш взгляд, в деперсонифицирующем подходе в профилактике, при котором не учитывается предрасположенность к возникновению тромбоза, нет индивидуального подхода к конкретному пациенту. В этой связи частота послеоперационных венозных тромбоземболических осложнений продолжает оставаться высокой.

Подбор индивидуальной дозы гепарина позволяет существенным образом увеличить эффективность профилактических мероприятий.

В настоящее время в мировой и отечественной литературе имеется достаточное количество исследований, проведенных в различных областях хирургии и травматологии, в которых достоверно доказано, что индивидуальный подбор дозы гепарина с постоянным контролем АЧТВ и поддержанием его чуть выше верхней границы нормы существенно снижает риск ВТЭО без увеличения риска возникновения геморрагических осложнений [73, 131, 138, 311, 347].

В отечественной литературе Стойко Ю. М. в своем исследовании показал, что поддержание АЧТВ на верхней границе нормы при использовании индивидуального подбора дозы у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава позволяет снизить риск возникновения послеоперационных ВТЭО с 23 до 6% [56].

1.5 Мировой опыт использования ИПК

Для оценки эффективности использования интермиттирующей пневматической компрессии в качестве метода профилактики послеоперационных венозных тромбоземболических осложнений в группе пациентов с высоким риском их развития были проанализированы результаты наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (ОИ и

РКИ), представленных в международной базе данных PubMed. В анализ включены исследования, проведенные в традиционных группах высокого риска: абдоминальная хирургия (с указанием на высокий риск), онкохирургия, нейрохирургия, травматология и ортопедия, пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии.

Так, при изучении эффективности ИПК у нейрохирургических пациентов было проведено два РКИ по сравнению метода с отсутствием профилактики. Первое клиническое испытание под названием «Профилактика венозных тромбозов у пациентов с внутричерепными заболеваниями посредством пневматической компрессии голени» выполнил А.Г. Терпи с соавторами [335]. В него вошло 128 пациентов со следующими нозологиями: опухоль мозга, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома. Они были разделены на основную и контрольную группу. В основную группу вошло 65 пациентов, всем им в качестве профилактики венозных тромбоемболических осложнений осуществлялась изолированная компрессия голени в течение 5 дней после операции. В контрольную группу вошло 63 пациента, и профилактика ВТЭО не проводилась вовсе. По результатам исследования, тромбоз был выявлен у 12 пациентов из 63 в контрольной группе (19,1%) и у 1 из 65 в основной группе (1,5%). Другое контролируемое рандомизированное клиническое испытание включило в себя 95 нейрохирургических пациентов. В основной группе профилактика проводилась при помощи ИПК, в контрольной группе профилактические мероприятия не проводились вовсе. Клиническая эффективность оценивалась при помощи сцинтиграфии с использованием фибриногена, меченого иодом-125, и лучевой контрастной флебографии. Тромбоемболические осложнения в контрольной группе были выявлены у 25%, в группе пневмокомпрессии – только у 9%. Ни одного случая ТЭЛА в основной группе не было зафиксировано. Осложнений применения метода ИПК не было отмечено [291].

При этом частота развития ВТ на фоне применения ИПК была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой и составляла 1,5–9%.

В двух проспективных обсервационных исследованиях частота регистрации инструментально подтвержденного венозного тромбоза на фоне отдельного применения ИПК, а также при сочетании с эластичной компрессией составила 8,7 и 13,5% [135, 313].

Исследование Е.У. Залцман с соавторами было проведено среди нейрохирургических пациентов и посвящено изучению гемодинамики, а также анализу фибринолитической активности и антитромботической эффективности на фоне применения различных устройств пневмокомпрессии голени. Всего в исследование было включено 136 пациентов, разделенных на 3 группы. Эффективность пневмокомпрессионных устройств оценивалась при помощи импедансной плетизмографии (ИПГ), ультразвукового ангиосканирования сосудов нижних конечностей и флебографии. Венозный тромбоз был выявлен у 3 из 45 пациентов с устройствами градуированно-последовательного заполнения, 6 из 50 с устройствами единой компрессии нескольких манжет, и 3 из 41 с равномерной компрессией одной манжеты (различия несущественны). ТГВ был верифицирован в 8,7% [135].

С. Танигучи с соавторами наблюдали 37 пациентов после нейрохирургических операций. Всем 37 пациентам было выполнено УЗАС глубоких вен нижних конечностей в среднем на 12-й день после операции. Все пациенты получали тромбопрофилактику посредством ЭК с/без ИПК. Диагноз верифицировался также при помощи КТ. Частота возникновения ВТЭО составляла в основной и контрольной группах по 13,5% (5/37) [313]. ТЭЛА составила 60% (3/5) у пациентов с тромбозом глубоких вен. Все случаи тромбоземболии протекали бессимптомно. Риск возникновения ВТЭО у нейрохирургических пациентов очень высок даже на фоне механической профилактики, следовательно, для этих пациентов надо рассматривать возможность дополнительного применения антикоагулянтов [313].

В рамках двух РКИ сравнивалась эффективность изолированного использования противоэмболического трикотажа и его сочетания с пневматической компрессией.

Рандомизированное исследование А.Г. Терпи с соавторами включило в себя 239 нейрохирургических пациентов. В группе №1 профилактика проводилась при помощи ИПК + компрессионный чулок, в группе №2 профилактические мероприятия осуществлялись при помощи компрессионных чулок, в группе №3 (контрольной) профилактические мероприятия не проводились. Интермиттирующая пневматическая компрессия осуществлялась на протяжении 7 дней. Клиническая эффективность оценивалась при помощи сцинтиграфии с использованием фибриногена, меченого иодом-125, и импедансной плетизмографии. Тромбоэмболические осложнения в группе №2 были выявлены у 7 из 80 пациентов (8,8%), в группе №1 с применением пневмокомпрессии – у 7 из 78 наблюдаемых (9%). В контрольной группе тромбоз глубоких вен был выявлен у 16 из 81 пациента (19,8%). Ни одного случая ТЭЛА в основной группе не было зафиксировано. Из этого исследования следует вывод, что компрессионный чулок по своей эффективности сопоставим с ИПК. Однако полный отказ от профилактики влечет за собой увеличение частоты ТГВ [334].

В 2012 году М. Собиерадж-Тиг с соавторами провел контролируемое рандомизированное клиническое исследование среди нейрохирургических пациентов, перенесших операцию, задачей которого было оценить эффективность и переносимость нового, легкого, портативного, с батарейным питанием, устройства перемежающейся компрессии голени, Venowave, предназначенного для профилактики ВТЭ у стационарных нейрохирургических пациентов. Для верификации тромбоза пациентом выполнялось ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) и флебография на 9 день \pm 2 дня и симптоматически. Авторы рандомизировали пациентов на 2 группы: в основной группе 75 пациентов получили устройства Venowave, в контрольной группе 75 обходились без него. Всем пациентам назначались компрессионные чулки и физиотерапия. ВТЭО верифицированы у 3 пациентов, рандомизированных для Venowave, и у 14 пациентов, рандомизированных для контроля (4,0% против 18,7%, относительный риск 0,21; 95% доверительный интервал 0,05–0,75, $P = 0,008$). Аналогичные сокращения были замечены для проксимального ТГВ (2,7% против 8,0%) и

симптоматической ВТЭО (0% против 2,7%), и результаты были последовательны во всех подгруппах обследованных. Аналогичное уменьшение было отмечено для проксимального ТГВ (2,7% против 8,0%) и симптоматических ВТЭО (0% против 2,7%) [297]. При этом на фоне комбинации методик тромбоз был выявлен в 4-9% случаев.

В 2002 году было проведено рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое испытание на базе Brigham и Women's Hospital, направленное на изучение эффективности комбинации ИПК + АК (гепарин/эноксапарин). 150 пациентов, перенесших трепанацию черепа по поводу опухоли головного мозга, были распределены на две группы: в одной группе пациенты получали эноксапарин в дозировке 40 мг/сут. подкожно + компрессионные чулки + ИПК; в другой группе все пациенты получали гепарин в дозировке 5000 ЕД 2 раза в день подкожно + компрессионные чулки + ИПК. Клинических симптомов ТГВ и ТЭЛА не было выявлено ни у одного пациента из 150. Общий уровень бессимптомных ВТЭО составил 9,3%, с незначительной разницей в скорости развития между двумя группами. У 10 из 14 пациентов выявленный при УЗАС тромбоз ограничивался глубокими венами голени. В ходе исследования не было выявлено существенных различий между результатами профилактики в двух группах. Таким образом, комплексный и комбинированный подходы к профилактике ВТЭО демонстрируют превосходную эффективность и безопасность [189]. При сравнительной оценке комбинирование ИПК и антикоагулянтов оказалось эффективнее изолированного использования ИПК: 9% против 16% [339]. Таким образом, в популяции нейрохирургических пациентов средняя частота развития ВТ на фоне изолированного применения ИПК находится в интервале от 1,5 до 16%, со средним значением около 9%.

В 1988 году среди 64 пациентов, перенесших большое оперативное вмешательство по поводу онкологического заболевания, было проведено наблюдательное клиническое исследование эффективности ИПК, направленное на оценку эффективности ИПК для профилактики послеоперационных ВТЭО. Для скрининга и верификации тромбоза всем пациентам выполнялась сцинтиграфия с

использованием фибриногена, меченого иодом-125. Все 64 пациента получали ИПК в течение 48 часов после операции. Изменения времени эуглобулинового лизиса и бета-15-42 пептида были исследованы до и после операции у 16 пациентов с доброкачественной патологией, у 27 пациентов со злокачественными заболеваниями, которые в послеоперационном периоде не получали ИПК нижних конечностей, и у 29 пациентов со злокачественной опухолью, получавших в послеоперационном периоде ИПК. Общая частота ТГВ составила 6,3%. Увеличение времени эуглобулинового лизиса отмечено в послеоперационном периоде в трех группах, наиболее значительно это увеличение среди онкологических пациентов, однако в группе, получавшей ИПК, это значение ниже по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией. Частота возникновения ВТЭО составила 6,3%. Сокращение времени эуглобулинового лизиса в совокупности с гемодинамическими эффектами ИПК считается важным фактором в профилактике послеоперационного тромбоза глубоких вен [134].

Для оценки эффективности применения пневмокомпрессии по сравнению с отсутствием профилактики было проведено три РКИ. Первое исследование было проведено в 1984 году Д.Л. Кларком-Пирсоном с соавторами среди 107 гинекологических пациентов, перенесших серьезные оперативные вмешательства по поводу онкологических заболеваний. Они приняли участие в контролируемом исследовании по оценке эффективности интермиттирующей пневматической компрессии голени в профилактике послеоперационных ВТЭО. Пневматическая компрессия голени применялась во время операции и в течение 5 дней после операции. Всем пациентам для ТГВ в рамках скрининга были выполнены импедансная плетизмография и сцинтиграфия с использованием фибриногена, меченого иодом-125. Тромбоз глубоких вен и/или ТЭЛА были обнаружены у 18 из 52 (34,6%) пациентов контрольной группы, не получавших никакой профилактики, против 7 из 55 (12,7%) пациентов основной группы, получавших пневматическую компрессию голени (P менее 0,005). Был сделан вывод, что применение пневматической компрессии голени во время операции и в течение пяти дней после операции значительно снижает частоту послеоперационных

венозных тромбозов [141]. В то же время, на фоне применения пневмокомпрессии только в период операции, частота развития тромбоза не уменьшалась и оказалась равна 18,6% по сравнению с 12,4% при отсутствии профилактики [245]. Данные результаты продемонстрировало исследование, проведенное в 1984 году Д.Л. Кларком-Пирсоном с соавторами. В исследование были включены 194 пациентки гинекологического стационара, перенесшие оперативное вмешательство по поводу онкологического заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе применение ИПК голени начиналось интраоперационно и продолжалось в течение 5 дней после операции. Контрольная группа профилактики не получала. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения ИПК в предотвращении венозных тромбоземболических осложнений. Скрининг в обеих группах проводился с использованием сцинтиграфии с фибриногеном, меченым иодом-125, и импедансной плетизмографии [245]. В третьем исследовании, проведенном в 1972 году, Н.Х. Хиллз с соавторами выполнили отдельный анализ подгруппы пациентов со злокачественными новообразованиями и выявили недостаточную эффективность пневмокомпрессии, выраженную в развитии ВТ в 55% случаев [242]. Исследователи не нашли никакой связи между частотой развития ТГВ и ожирением, объемом операции, продолжительностью госпитализации или продолжительностью анестезии. Авторы полагали, что ИПК является безопасным, эффективным и очень практичным методом профилактики послеоперационного тромбоза глубоких вен у пациентов без онкологических заболеваний [242]. Таким образом, у пациентов с онкологическим заболеванием на фоне применения ИПК венозный тромбоз выявлялся в 6,25-55% случаев (в среднем в 23% случаев).

Среди пациентов с абдоминальной хирургической патологией было проведено четыре РКИ по сравнению эффективности применения ИПК с отсутствием профилактики, в которых методика продемонстрировала свое явное преимущество [90, 242, 261, 271].

В 1981 году М. Бороу и Х. Голдсон опубликовали РКИ, в которое вошли 500 пациентов различных областей хирургии, перенесших оперативное лечение. В данном исследовании проводится сравнение эффективности пяти различных методов профилактики послеоперационных ВТЭО. Данные методы сравнивали с контрольной группой, в которой профилактика не проводилась вовсе. Частота ТГВ в контрольной группе составила 37,3%, что было значительно больше, чем в группах, в которых проводились профилактические мероприятия. В группе, где в качестве профилактики использовались мини-дозы гепарина, отмечены самая высокая частота послеоперационных ВТЭО (26,9%) и самое большое количество двусторонних тромбозов. Наименьшее количество ВТЭО отмечено в группе, где применялась ИПК (11,9%). Среди факторов риска послеоперационных ТГВ авторы выделяют (1) ожирение, (2) злокачественное новообразование, (3) хроническое заболевание вен в анамнезе, большое оперативное вмешательство или серьезный перелом, (4) продолжительность операции более чем 1 час и (5) возраст. Скрининг проводился с использованием сцинтиграфии с йод-125 меченым фибриногеном, импедансной плетизмографии и УЗАС. [90].

При этом частота регистрации тромбоза в основной группе составляла 5 случаев (12%). В одном РКИ сопоставили использование пневмокомпрессии с введением мини-доз гепаринов и отсутствием профилактики, при этом частота развития ВТ составила 11,9% против 26,9% и 37,3% соответственно [90].

А.Р. Батсон провел наблюдательное исследование среди 119 пациентов общехирургического профиля, перенесших большое оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Пациенты были разделены на 2 группы. Основная группа в качестве профилактики получала ИПК в области голени [93]. Применение ИПК началось одновременно с индукцией анестезии и продолжалось до момента активизации пациента. Другая половина пациентов относилась к контрольной группе, где профилактические мероприятия не проводились. Контроль осуществлялся при использовании сцинтиграфии с йод-125 меченым фибриногеном и флебографии. Послеоперационный тромбоз был подтвержден в 9,7% случаев фоне изолированного применения ИПК.

Наличие злокачественной опухоли желудочно-кишечного тракта не влияло на результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пневматическая компрессия сдерживает развитие послеоперационного тромбоза глубоких вен и, возможно, должна быть продолжена до выписки из стационара [93]. Комбинированное использование эластичной и пневматической компрессии было оценено в двух РКИ в сравнении с фармакопрофилактикой [203, 211], а также в одном обсервационном исследовании [308]. По данным этих работ комбинированный подход продемонстрировал преимущество перед антикоагулянтами (4% против 9%), но не перед совместным введением мини-доз гепарина и дигидроэрготамина (19% против 4%).

А.Н. Николаидес [211] с соавторами провел исследование среди 150 пациентов в возрасте старше 30 лет, перенесших объемные полостные операции. Все пациенты были разделены в зависимости от риска тромбоза глубоких вен и рандомизированы в три группы, получающие разные профилактические мероприятия: в группе А – электромиостимуляция мышц голени; в группе В – низкие дозы гепарина, вводимые подкожно; в группе С – интермиттирующая пневматическая компрессия и компрессионные чулки. Для верификации ВТЭО в послеоперационном периоде выполнялась сцинтиграфия с I-125-фибриногеном на весь срок. ТГВ в послеоперационном периоде составил 18% в группе А, 9% в группе В и 4% в группе С. Результаты показывают, что ИПК в сочетании с госпитальным трикотажем является не менее эффективной схемой профилактики, как низкие дозы гепарина, вводимого подкожно. Электромиостимуляция – наименее эффективный метод профилактики [211].

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном Дж. Меллбрингом и К. Палмером [203, 204], проведена оценка профилактической эффективности дигидроэрготамина в сочетании с низкими дозами гепарина в сравнении с ИПК голени. Применение ИПК начиналось интраоперационно. В исследование вошло 114 пациентов хирургического профиля, перенесших объемное оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Дополнительный эффект пневматических интермиттирующих компрессионных

чулок также был изучен посредством рандомизации для правой или для левой нижней конечности каждого пациента. Скрининг ТГВ проводился при использовании сцинтиграфии с I-125-фибриногеном. Частота послеоперационных ТГВ была значительно ниже в группе дигидроэрготамина в сочетании с низкими дозами гепарина, чем в группе ИПК (4% против 19%). В группе ИПК частота послеоперационных ТГВ нижних конечностей была одинакова [203, 204].

Обсервационное исследование, направленное на изучение фибринолитических параметров и частоты возникновения ТГВ в послеоперационном периоде на фоне применения пневмокомпрессии, было проведено в 1988 году Л. Суммария с соавторами [308]. В него вошли 52 пациента ортопедического профиля и 28 пациентов общехирургического профиля. Все пациенты в послеоперационном периоде получали ИПК и эластичную компрессию. Коагулограмма и фибринолитический профиль оценивались у всех пациентов перед операцией, а также на 1-й, 3-й и 6-й день после операции. Верификация послеоперационных тромбозов выполнялась при помощи сцинтиграфии фибриногеном, меченым изотопом йода-125; импедансной плетизмографии и УЗАС. В ортопедии послеоперационный ТГВ отмечен в 6 случаях (11,5%), в общей хирургии – в 1 случае (3,6%). Ни у одного из пациентов не развилась ТЭЛА. Объединенная частота ТГВ составила 8,8%. Разнообразие параметров определялось для того, чтобы установить профилактическую эффективность устройств ИПК в этих группах [308].

В послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня плазминогена, увеличение уровня протеазной активности после операции, а также увеличение уровня тканевого активатора плазминогена после операции. 56,3% всех пациентов с ИПК и компрессионными чулками показали фибринолитический ответ по всем трем параметрам в послеоперационном периоде. В группе пациентов с развившимся тромбозом не было отмечено увеличение протеазной активности; у 5 из 7 пациентов выявлено незначительное снижение плазминогена без увеличения тканевого активатора плазминогена. Пациенты, у которых развились послеоперационные тромбозы, имели измеримые различия в их

фибринолитической системе по сравнению с пациентами без послеоперационного тромбоза [308].

Таким образом, частота развития послеоперационного ВТ у больных с абдоминальной хирургической патологией варьировала от 6,4 до 19% и в среднем составила 11,4%.

В отношении больных отделения реанимации и интенсивной терапии было выявлено лишь одно ОИ и одно РКИ по сравнению комбинированного использования эластичной и пневматической компрессии и антикоагулянтов [197, 340].

В 1997 году П.Е. Марик с соавторами [198] провел проспективное когортное исследование среди 102 пациентов реанимации университетской клинической больницы. Все пациенты поступили в ОРИТ в течение 48 ч. от начала, при нахождении в реанимации более 4 дней всем пациентам выполнялось УЗАС. Среди 94 (92%) пациентов проводилась профилактика ТГВ. У 12 пациентов (12%) ТГВ был выявлен при помощи УЗАС. У 8 из этих пациентов был выявлен проксимальный тромбоз. Из 56 пациентов без симптомов тромбоза глубоких вен только у 2 (3,6%) при УЗАС выявлены патологические изменения. Отек ног присутствовал у 11 больных, у 6 из которых был верифицирован ТГВ ($p = 0,004$). У 1 из 11 больных с необъяснимой лихорадкой была выявлена патология при УЗАС. 5 из 26 пациентов (19%) с ТГВ, получавших ИПК, сравнивались с 5 из 68 пациентов (7,4%), получавших гепарин подкожно. Никаких конкретных факторов, повышающих риск возникновения тромбоза глубоких вен, не было выявлено [198].

По результатам проведенных работ частота развития ВТ в ОРИТ на фоне отдельного использования ИПК составила 19%, а при сочетании методики с компрессионным трикотажем 1%.

Самое большое число исследований по изучению эффективности применения ИПК было проведено у наиболее тромбоопасного контингента пациентов ортопедического и травматологического профиля. Работы представлены одним РКИ по сравнению эффективности сразу нескольких

методик: ИПК, противоэмболического трикотажа, низкомолекулярных гепаринов и отсутствия профилактики [327]. Минимальная частота развития ВТ наблюдалась на фоне использования пневмокомпрессии и антикоагулянтов (8% и 6% соответственно), в то время как компрессионный чулок недостаточно защищал от тромбоза (13% против 22% без профилактики). По данным проспективных обсервационных и ретроспективных когортных исследований, изолированное использование ИПК после эндопротезирования крупных суставов ассоциировалось с развитием венозного тромбоза в 1,7–14,2% случаев (в среднем 7,5%) [125, 190, 206, 231].

Два исследования по сравнению эффективности различных устройств для проведения ИПК показали максимальную частоту развития послеоперационного венозного тромбоза для худшего из них в пределах 4–29,4% [78, 327]. В 2009 году М.И. Фроимсон с соавторами [149] сравнили эффективность миниатюрного, портативного аппарата ИПК (ActiveCare continuous enhanced circulation therapy [CECT] system) (Medical Compression Systems Ltd, Or Aqiva, Israel), со стационарным устройством ИПК для профилактики ТГВ после эндопротезирования. Все пациенты получали низкомолекулярный гепарин, применение 1 из 2 устройств начиналось интраоперационно. В рамках скрининга проводилось УЗАС. При использовании портативного устройства СЕСТ отмечалась большая комплаентность (83% времени против 49%, в сравнении со стационарным аппаратом ИПК), меньший риск ТГВ (1,3% по сравнению с 3,6%), снижение клинически значимых ТЭЛА (0 по сравнению с 0,66%) и более короткий период пребывания в стационаре (4,2 против 5,0 дней). Портативная система СЕСТ оказалась значительно более эффективна в комбинации с АК, чем стандартный стационарный аппарат в сочетании с низким молекулярным гепарином для профилактики ТГВ у ортопедических пациентов высокого риска. Сопоставление эффективности двух аппаратов при сочетании пневмокомпрессии с гепаринами продемонстрировало частоту развития ВТ в пределах 1,3–3,6% [149].

При сравнении эффективности изолированного применения пневмокомпрессии и ее сочетания с противоэмболическим трикотажем не было выявлено преимуществ комбинированного подхода (2,7% против 2,3%) [233]. В одном наблюдательном исследовании выявили венозный тромбоз после эндопротезирования тазобедренного сустава у 4,6% пациентов на фоне применения ИПК и трикотажа [166]. Отдельные проспективные исследования оценивали эффективность совместного применения пневматической компрессии и антикоагулянтов или дезагрегантов [183, 346]. В 2002 году А. Леали с соавторами на примере исследования, в состав которого вошли 200 пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, продемонстрировали высокую эффективность профилактической схемы аспирина + ИПК. На фоне проведенного лечения ТГВ был выявлен при помощи УЗАС только в 2% случаев [183]. Они продемонстрировали частоту развития тромбоза на уровне 2–7% [183, 346]. В другом РКИ совместное использование ИПК, противоэмболического трикотажа и ацетилсалициловой кислоты привело к развитию тромбоза в 7,4% случаев, что было значительно ниже, чем при отдельном использовании ацетилсалициловой кислоты [212]. Ряд РКИ по сравнению пневматической компрессии с прямыми и непрямые антикоагулянтами, а также дезагрегантами определили частоту регистрации ВТ в основной группе в интервале от 0 до 32% (в среднем 7,8%) [176, 205, 235, 253]. Таким образом, у пациентов ортопедического профиля после эндопротезирования крупных суставов изолированное применение ИПК ассоциируется с развитием послеоперационных тромбозов в 0–32% случаев, в среднем 8%. ИПК обладает еще и противоотечным действием, а также способствует уменьшению болевого синдрома. Данное наблюдение было сделано в 1999 году Л. Тамиром [312].

Суммируя вышеприведенные цифры, можно подсчитать, что средняя частота регистрации тромботических событий в среди пациентов группы высокого риска при использовании интермиттирующей пневматической компрессии составляет около 14%, варьируя при этом от 0 до 50%. При этом высокая гетерогенность данных может иметь несколько объяснений. Во-первых, в

ее основе может лежать неодинаковая клиническая эффективность различных устройств и режимов применения ИПК. На сегодняшний день имеется абсолютный дефицит сравнительных исследований, позволяющих выбрать оптимальную систему для пневматической компрессии. Во-вторых, причиной может служить неодинаковая и недостаточная комплаентность при использовании методики. Известно, что соблюдение рекомендаций по использованию ИПК отмечается лишь в 48-80% случаев [149, 202]. При этом комплаентность в отделениях реанимации оказывается значительно выше по сравнению с профильным хирургическим стационаром (80% против 40-50%). Третьей причиной может служить неоднородность популяции, в которой проводится исследование.

Недавние исследования демонстрируют, что среди пациентов группы высокого риска может быть обнаружена группа чрезвычайно высокого риска, у которой стандартная превентивная программа оказывается недостаточно эффективной и частота развития тромбоза может достигать 50-60%. Для ее идентификации можно использовать учет суммарного количества предрасполагающих к тромбозу состояний или баллов шкалы Каприни. Так, выявление 3 и более индивидуальных факторов риска или 11 и более баллов Caprini позволяет отнести пациента к данной категории [5, 21, 95, 96, 97, 268, 280]. Подобные пациенты требуют индивидуального подхода к назначению профилактики. Как показывают проведенные метаанализы, сочетание ИПК с применением антикоагулянтов обеспечивает дополнительное снижение риска развития ВТ на 26-86%, однако данный подход является весьма дорогостоящим и требует тщательного выбора пациентов [110]. На наш взгляд, именно дгруппа чрезвычайно высокого риска является основным претендентом на активное использование фармако-механической профилактики. На сегодняшний день были продемонстрированы хорошие результаты применения альтернативы ИПК электрической стимуляции мышц голени для профилактики послеоперационных ВТЭО у данной категории больных [85]. В то же время оценка комбинации ИПК и

антикоагулянтов у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска развития ВТЭО до сих пор не проводилась.

Интермиттирующая пневматическая компрессия является эффективным способом профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, однако у части пациентов она демонстрирует недостаточно хорошие результаты применения, что отражается в высоких значениях средней частоты развития венозного тромбоза. Способом повышения эффективности применения ИПК может служить активное ее сочетание с фармакопрофилактикой, в особенности у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска. Однако данная комбинация является достаточно дорогостоящей. Требуется проведение рандомизированных клинических исследований для оценки целесообразности такого подхода у указанной группы больных.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа явилась анализом результатов мероприятий, направленных на профилактику венозных тромбозмболических осложнений у хирургических пациентов группы чрезвычайно высокого риска, находившихся на лечении в стационарах кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии Е.И. Брехов) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации (главный врач – С.В. Журавлев) города Москвы в период с 2014 по 2017 гг.

2.1 Характеристика экспериментальной части работы

Данное исследование имело своей целью оценить клиническую эффективность и безопасность применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов группы чрезвычайно высокого риска их возникновения.

Для достижения поставленной цели был разработан протокол проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования со слепой оценкой конечных точек, при которой врач ультразвуковой диагностики не был осведомлен о методах профилактики, используемых у пациентов.

2.1.1 Общая характеристика испытуемых

В исследовании приняли участие 202 человека в возрасте 41-89 лет (средний – $63,8 \pm 9,3$ лет), 122 (60,4%) – женщины, 80 (39,6%) – мужчины. Все участники являлись пациентами Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 40 лет, перенесенное большое оперативное вмешательство, высокий риск развития послеоперационных ВТЭО (в соответствии с актуальными рекомендациями [5, 57], наличие 11 и более баллов по шкале Каприни [64, 95, 96, 97], подписание информированного добровольного согласия пациента. Под большим оперативным вмешательством подразумевалась хирургическая операция длительностью более 60 мин. с использованием эндотрахеального наркоза. Первичная сумма баллов Каприни рассчитывалась непосредственно после операции, перед включением пациента в исследование, и далее пересчитывалась при любом изменении статуса больного (длительность постельного режима, развитие осложнений, верификация или опровержение наличия злокачественного образования, тромбофилии и пр.). При финальном анализе результатов учитывались баллы, рассчитанные перед выпиской из стационара.

Критериями исключения являлись: наличие острого тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии при включении в исследование, выполненная парциальная окклюзия (имплантация кава-фильтра или пликация) нижней полой вены, регулярная предоперационная антикоагулянтная терапия, необходимость послеоперационной антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах, отсутствие антикоагулянтной терапии в течение более чем 5 дней после операции, коагулопатия (не связанная с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом)), тромбоцитопения, геморрагический диатез, острые гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей нижних конечностей, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,6, летальный

исход в течение первых 5 суток исследования, отказ от выполнения секционного исследования.

Первичной конечной точкой исследования служили послеоперационный венозный тромбоз и/или легочная эмболия, возникшие в период пребывания больного в стационаре и подтвержденные инструментальными методами исследования.

Вторичными конечными точками исследования являлись: летальный исход, возникший в стационаре и на амбулаторном этапе наблюдения, кровотечение (большое и/или небольшое, но клинически значимое), повреждение кожного покрова и мягких тканей нижних конечностей, комплаентность при использовании ИПК, любой эпизод ВТЭО, возникший после выписки из стационара. Для определения большого кровотечения использовали консенсусный документ Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [306], под небольшим, но клинически значимым кровотечением понимали любое кровотечение, не попадающее под критерии большого, но требующее специфического лечения и/или прекращения введения антикоагулянта.

Перед включением пациента в исследование проводилась оценка риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений по шкале Каприни, далее проводились осмотр и пальпация нижних конечностей в вертикальном и горизонтальном положении, после чего ультразвуковое ангиосканирование с целью исследования глубокой и поверхностной венозной сети для исключения тромботического поражения и выявления заболеваний вен нижних конечностей, оцененных по шкале СЕАР. Производилось определение индекса массы тела. Далее проводился индивидуальный опрос, направленный на выявление индивидуальных и/или семейных тромботических событий.

Методом рандомизации служило распределение пациентов по группам в зависимости от номера истории болезни. При четном номере пациента относили к основной группе, при нечетном – к контрольной, при окончании номера на ноль, рандомизация проводилась по предшествующей цифре. В случае если пациент

находился без сознания, информированное согласие могло быть подписано уполномоченным лицом пациента (ближайшие родственники).

2.1.2 Оценка состояния вен нижних конечностей и выявление тромботических изменений методом дуплексного ангиосканирования

Исследование состояния поверхностной и глубокой венозной сети проводилось при помощи дуплексного ангиосканирования с цветовым картированием кровотока. Измерение начиналось на голени с целью оценки состояния суральных синусов, далее суральных вен, на всем протяжении, в подколенной ямке проводилась оценка сафено-поплитеального соустья, далее бедренных вен и сафено-фemorального соустья. Оценивалась проходимость поверхностной и глубокой венозной сети нижних конечностей. Проходимость оценивалась при нахождении пациента в горизонтальном положении и компрессией вен и синусов датчиком аппарата. Для проведения исследования участники принимали горизонтальное положение, лежа на животе, после чего проводилось дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей в области голени для исключения тромбоза суральных вен и синусов. После чего пациенты занимали позицию лежа на спине, и проводилось ангиосканирование глубоких вен бедра. Далее в положении стоя выполнялось ангиосканирование поверхностной венозной сети нижних конечностей.

В исследовании использовался аппарат MyLab 30 (Esaote, Италия) с программой для выполнения исследований гемодинамически с цветовым картированием кровотока и линейным датчиком 7,5 МГц. Ультразвуковое исследование проводилось за день до или в день оперативного вмешательства, далее каждые 3–5 дней в период пребывания пациента в стационаре до момента выписки, после чего через 1 месяц и 6 месяцев от момента выписки. При этом специалист по ультразвуковой диагностике был «ослеплен» в отношении принадлежности пациента к группе исследования, т. е. не знал, какие профилактические мероприятия использовались у каждого конкретного больного.

При наличии клинического подозрения на ТЭЛА верификацию диагноза проводили с помощью компьютерной томографии (КТ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-ангиопульмонографии. Все скончавшиеся пациенты подвергались аутопсии в соответствии с протоколом исследования. Для диагностики повреждений кожи и мягких тканей нижних конечностей проводили ежедневный клинический осмотр больных.

2.1.3 Характеристика условий исследования

При исключении венозного тромбоза пациенты после подписания информированного добровольного согласия включались в исследование. В день операции на нижние конечности надевали госпитальный трикотаж (компрессионные чулки 1 класса компрессии 18–21 мм рт. ст.), за 10–15 минут до индукции наркоза на нижние конечности накладывали трехкамерные компрессионные пневматические шины Kendall SCD Express типа Comfort (Medtronic, США) с отрывной секцией до бедра, изготовленные из материалов с повышенной воздухопроницаемостью и влагоотделением. Шина располагалась позади ноги пациента, после чего шина оборачивалась вокруг нижней конечности. Лодыжечная секция шины прижималась к лодыжке пациента. Шина оборачивалась таким образом, чтобы плотно прилегать к нижней конечности, но не тесно. В рамках проверки правильности компрессионного бандажа проводилась проба, при которой два пальца исследователя свободно проходили между шиной и нижней конечностью пациента. Далее проводилось подключение пневматических трубок для инфуляции воздуха к компрессионным шинам в соответствующих разъемах. При помощи данных трубок проводилось соединение компрессионных пневматических шин с компрессором Kendall SCD™ Sequential Compression System 700 (Medtronic, США). После чего аппарат включался. Один полный цикл состоял из периода компрессии путем создания перепада давления, за которым следовал период декомпрессии, для каждой ноги в отдельности. Отличительной особенностью аппарата является функция автоматического

определения времени заполнения вен нижних конечностей. Автоматический подбор индивидуальных параметров цикла компрессии и декомпрессии обеспечивает максимальный объемный кровоток и снижает время застоя крови. Устройство ИПК с пневматическими шинами работало непрерывно на протяжении всей операции. В послеоперационном периоде допускался 6-часовой ночной интервал. При этом госпитальный противоэмболический трикотаж не снимался вплоть до выписки из стационара. Допускалось снятие компрессионных чулок только для проведения ультразвукового ангиосканирования, выполнявшегося каждые 3-5 суток от момента операции.

2.2 Характеристика клинической части работы

В клинической части работы проводилась оценка результатов профилактических мероприятий венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов группы чрезвычайно высокого риска хирургического, нейрохирургического, торакального, урологического, гинекологического и колопроктологического профилей, перенесших оперативное вмешательство на базе кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации в период 2014–2017 гг.

В исследовании изучались характер и распространенность венозных тромбоэмболических осложнений (острый венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии), возникших в послеоперационном периоде среди хирургических пациентов группы чрезвычайно высокого риска на фоне применения двух превентивных методик. Первая из них являлась стандартной и включала госпитальный противоэмболический трикотаж 1 класса компрессии в сочетании с антикоагулянтами. Вторая методика явилась сочетанием госпитального противоэмболического трикотажа 1 класса компрессии, антикоагулянтов и интермиттирующей пневматической компрессии.

На фоне применения превентивной программы ВТЭО, утвержденной в клинике, за пациентами проводилось динамическое наблюдение, включавшее клинико-инструментальное обследование в условиях реальной практики. Пациенты наблюдались на протяжении всего срока нахождения в стационаре. Обязательным критерием отбора для участия в исследовании было информированное добровольное согласие, утвержденное Этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ и ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ, подписанное пациентом. Для уменьшения разнородности участвующих в исследовании групп пациентов и получения достоверных результатов были введены критерии включения и исключения, более наглядно представленные в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> – Возраст более 40 лет – Перенесенное большое* оперативное вмешательство – Высокий риск послеоперационных ВТЭО** – 11+ баллов Каприни – Информированное добровольное согласие пациента 	<ul style="list-style-type: none"> – Наличие острого тромбоза глубоких вен – Выполненная парциальная окклюзия нижней полой вены – Регулярная предоперационная антикоагулянтная терапия – Необходимость послеоперационной антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах – Отсутствие антикоагулянтной терапии в течение более чем 5 дней после операции – Коагулопатия (не связанная с ДВС) – Тромбоцитопения – Геморрагический диатез – Острые гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей нижних конечностей – Лодыжечно-плечевой индекс <0,6 – Летальный исход в течение первых пяти дней исследования – Отказ от выполнения секционного исследования

*Большое оперативное вмешательство – вмешательство под эндотрахеальной анестезией с продолжительностью более 60 мин.

** В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений.

Критерии исключения были определены до включения пациента в исследование в связи с тем, что могли оказать крайне высокое влияние на частоту возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений и явиться противопоказаниями к использованию интермиттирующей пневматической и эластичной компрессии. Если у пациента получали превентивную антикоагулянтную терапию или тромбоз вен нижних конечностей проксимальной и/или дистальной локализации был верифицирован при первичном УЗАС, то в исследование они не включались. При верификации ВТЭО процедура интермиттирующей пневматической компрессии немедленно прекращалась, и назначалась соответствующая терапия (эластическая компрессия, лечебные дозы антикоагулянтов, парциальная окклюзия НПВ и тромболитическая терапия по показаниям). В исследовании имела место группа пациентов с отсроченным назначением антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском послеоперационных осложнений. Допустимый период отсроченного назначения профилактических доз антикоагулянтов составлял 5 дней, если в этот период препарат не назначался, то пациента исключали из исследования. Дополнительным критерием исключения являлась необходимость назначения лечебных доз антикоагулянтов менее чем через 5 дней от оперативного вмешательства. В одном случае имело место развитие ОНМК по геморрагическому типу на третьи сутки после операции, повлекшее за собой необходимость назначения лечебных доз антикоагулянтов. В данном случае пациент был исключен из исследования.

Также из исследования в обязательном порядке были исключены пациенты с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс $<0,6$), в связи с высоким риском осложнений, возникающих на фоне дополнительной компрессии на фоне без того уже скомпрометированных ишемией мягких тканей нижних конечностей. Учитывая высокий уровень послеоперационной летальности среди пациентов исследуемой выборки, была определена минимальная продолжительность срока наблюдения. Данные современной литературы указывают, что 60-80% всех тромботических событий

развиваются в течение первых 7 дней послеоперационного периода [186, 220, 245, 285, 355], поэтому в исследовании участвовали пациенты, у которых срок наблюдения превысил 5 суток. Пациенты с летальным исходом ранее, чем через 5 суток от оперативного вмешательства, были исключены из исследования.

2.2.1 Общая характеристика больных и методов обследования

В проспективное рандомизированное клиническое исследование со «слепой» оценкой конечных точек было включено 202 пациента различного хирургического профиля. Возраст пациентов варьировал от 41 до 89 лет, в среднем составлял $63,8 \pm 9,3$ года, среди всех пациентов женщин было 122 (60,4%), мужчин среди наблюдаемых было 80 (39,6%). Среди них 80 пациентов (39,6%) относились к группе общехирургического профиля, 23 пациента колопроктологического профиля (11,4%), нейрохирургических пациентов – 33 человека (16,37%), урологических – 30 человек (14,85%), гинекологических пациентов – 36 человек (17,82%). Более наглядно профиль пациентов и характер основного заболевания представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Характер основного заболевания и профиль пациентов

Характер основного заболевания	Основная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 102)
Рак ободочной кишки	3	7
Рак желудка	6	6
Миома матки	11	3
Диффузная В-клеточная лимфома с распадом	1	
Псевдотуморозный панкреатит	1	
Рак матки	1	
Опухоль малого таза. Рецидив рака яичников	1	
Цистаденома яичника	1	
Рак прямой кишки	1	6
Рак слепой кишки	4	1
Рак сигмовидной кишки	1	5
Рак пищевода	1	1
Инсульт. Внутримозговая гематома	3	7
Рак простаты	6	8
Пузырно-ректальный, пузырно-сигмовидный свищ	1	

Продолжение таблицы 2

Рак эндометрия	5	5
Доброкачественные опухоли головного мозга	12	7
Рак легкого	1	
Дисплазия шейки матки	1	
Рак молочной железы	15	7
Рак правого легкого. Метастаз в мозжечок	1	
Цисторектоцеле	1	
Панкреонекроз	1	1
Метастатическое поражение головного мозга	1	2
Рак почки	2	3
Синхронный рак: слепой кишки T3N1bM1a, метастазы в печень. Рак простаты T2N0M0	1	
Острый аппендицит	1	
Рак поджелудочной железы	1	2
Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит. Холедохолитиаз	1	
Онкоцинома почки	1	
Опухоль Бреннера с озлокачествлением	1	
Рак шейки матки	3	
Рак мочевого пузыря	1	2
Аденома паращитовидной железы	2	
Рак щитовидной железы	2	1
Послеоперационная вентральная грыжа	2	3
Паховая грыжа	1	
Желчнокаменная болезнь: острый калькулезный холецистит		1
Рак сигмовидной кишки T3N1M0 Левосторонняя гемиколэктомия от 2010 года Метастатическое поражение печени и передней брюшной стенки		
Киста почки		3
Рак рекосигмоидного отдела		2
Рак шейки матки pT1bNxM0 IB1 st, состояние после комбинированного лечения 2013 г. Прогрессирование 2015 г.: рецидив в п/о рубце культи влагалища с распространением опухоли на мочевой пузырь, правый мочеточник		1
Хронический калькулезный панкреатит. Стеноз терминального отдела холедоха. Механическая желтуха		1
Рак сигмовидной кишки T4N0M0. Функционирующая колостома		1
Рак мочеточника		1
Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит		8
Ангиомиолипома почки		1
Аденокарцинома брюшной полости из невыявленного источника T4N3M1		1
Рак яичников		3

Окончание таблицы 2

Стрессовое недержание мочи. Цистоцеле 3 ст. Цистаденома правого яичника. Спаечный процесс в бр. полости		1
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. Резекция сигмовидной кишки от 2016 года. Функционирующая колостома		1
Рак гортани	1	
Всего	100	102

Продолжительность оперативных вмешательств, представленных в таблице 3, варьировала от 60 до 480 мин., в среднем составляла $200,3 \pm 85,4$ мин.

Таблица 3 – Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Характер основного оперативного вмешательства	Основная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 102)
Гемиколэктомия + гемигепатэктомия	1	
Паллиативная илеостомия	2	
Пангистерэктомия	14	7
Операция Гартмана	1	
Холецистэктомия. Гепатикоеюностомия	1	
Экстирпация матки	7	3
Лапаротомия, удаление опухоли малого таза	31	
Аднексэктомия	1	
Резекция прямой кишки	1	2
Гемиколэктомия	7	8
Экстирпация пищевода	1	
Декомпрессивная трепанация	3	7
Простатэктомия	6	8
Гастрэктомия. Спленэктомия	4	4
Ушивание свища, реконструкция	1	
Удаление внутримозговой опухоли	12	9
Лобэктомия	1	
Радикальная резекция молочной железы	5	2
Вентрукулоатриальное шунтирование	1	
Манчестерская операция	1	
Гастропанкреатодуоденальная резекция	1	1
Радикальная резекция молочной железы с маммопластикой	3	4
Резекция прямой кишки с колостомией	1	1
Нефрэктомия. Колостома		
Аппендэктомия	1	
Мастэктомия	7	1
Гастроэнтеростомия	1	
Трансназальное удаление внутримозговой опухоли	1	

Окончание таблицы 3

Холецистэктомия + гепатикоеюностомия	1	2
Нефрэктомия	2	1
Гистерэктомия с придатками по Вертгейму	1	
Цистэктомия. Илеоконduit по Брикеру	1	2
Удаление аденомы паращитовидной железы	2	
Резекция правой почки и тонкой кишки	1	
Тиреоидэктомия	2	1
Субтотальная резекция желудка	1	1
Грыжесечение с аллопластикой	3	3
Гастрэктомия. Холецистэктомия		1
Резекция левой доли печени и передней брюшной стенки по поводу метастазов		1
Резекция почки		4
Обструктивная резекция. Резекция мочевого пузыря. Наложение эпицистостомы		1
Резекция прямой кишки. Илеостомия		1
Восстановление непрерывности		2
Надвлагалищная ампутация матки		
Резекция сигмовидной кишки		5
Нефруретерэктомия		1
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки		1
Цистпростатвезикулэктомия		1
Холецистэктомия		8
Паллиативная сигмостомия		1
Диагностическая лапароскопия, биопсия		1
Гастроэнтеростомия с брауновским соустьем		1
Резекция тонкой кишки. Энтероэнтеростомия. Резекция передней брюшной стенки. Пластика аллотрансплантатом		1
Ревизия сальниковой сумки, некрсеквестрэктомия, люмботомия, дренирование сальниковой сумки		1
Полная ларингэктомия	1	
Резекция пищевода, гастростомия		1
Коррекция цистоцеле вагинальным трансобтураторным доступом. Лапароскопия. Аднексэктомия справа		1
Нефрадреналэктомия		2

Пациенты были распределены в основную и контрольную группы в зависимости от используемого превентивного протокола. Основная группа, численностью 100 человек, получала трехкомпонентную профилактику (госпитальный трикотаж с 1 уровнем компрессии (18–21 мм рт. ст.) + антикоагулянты в профилактических дозах (Эноксапарин 40 мг) +

интермиттирующая профилактическая компрессия). В контрольной группе комплексная профилактика ВТЭО подразумевала применение эластичной компрессии противоэмболическим трикотажем (18–21 мм рт. ст.) в сочетании с антикоагулянтами (Эноксапарин 40 мг).

В основной и контрольной группах антикоагулянты вводились не ранее, чем через 12 часов после операции, так и в отсроченном порядке, но не позднее, чем через 5 суток после операции. Клиническое обследование также было направлено на выявление всех факторов риска развития ВТЭО у каждого конкретного пациента. Кроме стандартного физикального осмотра и ультразвукового ангиосканирования, производился сбор анамнестических данных, свидетельствующих об эпизодах тромботических событий у пациента и его родственников, для женщин уточнялся акушерско-гинекологический анамнез, собирались сведения о назначении и приеме прокоагулянтных и антикоагулянтных препаратов, оральных контрацептивов, гормонозаместительной терапии, рассчитывался индекс массы тела.

При осмотре проводилась пальпация нижних конечностей горизонтальном положении пациента для выявления варикозно трансформированных подкожных вен, флебэктатической короны, определялась температура кожных покровов. Осмотр был направлен на выявление отеков нижних конечностей, трофических нарушений кожи, придатков кожи и мягких тканей, обусловленных как венозной и артериальной патологией. Обязательным пунктом осмотра было определение пульсации на магистральных артериях в области бедра, голени и стопы. Проводилось измерение артериального давления в горизонтальном положении, лежа на спине, после 10-минутного отдыха.

Первоначально измерение артериального давления (АД) проводилось на плечевой артерии, в области плеча испытуемого; далее измерялось артериальное давление на нижних конечностях, для этого манжету тонометра оборачивали в области лодыжки левой нижней конечности. Математическое отношение этих двух значений и дает показатель лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ): $ЛПИ = АД \text{ (на уровне лодыжки)} / АД \text{ (на уровне плеча)}$. Целевое значение ЛПИ должно

находиться в пределах 0,9–1,3, при значении менее 0,6 пациент исключался из исследования. Оценка пецифических симптомов венозного тромбоза у пациентов данной группы не проводилась по причине их недостаточной информативности. Пациенты были консультированы терапевтом (кардиологом) с целью определения наличия и выраженности сердечной недостаточности.

При классификации ХСН использовали стадии по Образцову – Строжестко, функциональный класс определялся по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Лабораторная диагностика в минимальном объеме включала клинический анализ крови и количественную оценку уровня лейкоцитов и тромбоцитов; оценку таких показателей биохимического анализа крови как мочевины, билирубина, калий, натрий и бикарбонат; коагулограмму с оценкой активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), концентрации фибриногена – и расширялось с учетом характера основной патологии. Наблюдение начинали за 1–2 суток до операции и продолжали на стационарном этапе и далее через 1 и 6 месяцев после выписки из стационара пациентов приглашали на контрольный осмотр. Послеоперационный период варьировал от 3 до 49 дней. Медиана продолжительности наблюдения составила 9 суток с интерквартильным размахом 7–11 суток. Продолжительность нахождения пациента в отделении реанимации варьировала от 0 до 23 дней. Медиана продолжительности нахождения в отделении реанимации составила 1 сутки с интерквартильным размахом 1–2 суток.

2.2.2 Оценка факторов риска развития венозных тромбозов

Все пациенты, вошедшие в исследование, обладали высоким риском развития ВТЭО. Баллы Каприни находились в диапазоне от 9 до 17, средний балл по шкале Каприни составлял $11,9 \pm 1,5$. Помимо перенесенного оперативного вмешательства продолжительностью более 60 минут, у больных выявлялись

дополнительные факторы риска. В исследовании были определены и оценены состояния, традиционно предрасполагающие к риску развития ВТЭО (более подробно факторы риска представлены в таблице в таблице 4): возраст 60 лет и более, хроническое заболевание вен нижних конечностей (C0, C2-6 PR), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (2 стадия по Образцову – Стражеско, 2-3 функциональный класс по NYHA), избыточная масса тела и ожирение (ИМТ более 25 кг/м²), прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и гормонозаместительная терапия (ГЗТ), продолжительность постельного режима более 3 суток, системное воспаление и сепсис, активное онкологическое заболевание или анамнестические данные об онкологической патологии за последние 5 лет, парезы и параличи с заинтересованностью нижних конечностей (гемипарез, нижний парапарез, тетрапарез), анамнестические данные о ВТЭО, наследственные тромбофилии, катетеризация общей бедренной вены, хронические заболевания легких, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), венозные тромботические события в личном и/или семейном анамнезе.

Таблица 4 – Распространенность факторов риска ВТЭО у наблюдаемых пациентов

Факторы риска	Основная (n = 100)	Контрольная (n = 102)	P²
Возраст 41-60 лет	32,0	29,4	0,761
Отек н/к	95,0	97,1	0,496
Варикозные вены	94,0	96,1	0,535
ИМТ более 25	75,0	78,4	0,619
Сепсис	1,0	0,0	0,495
Серьезное заболевание легких	1,0	2,0	1,000
Комбинированные оральные контрацептивы	5,0	7,8	0,598
ГЗТ	2,0	4,9	0,445
Беременность и послеродовой период	0,0	1,0	1,000
ХСН	0,0	2,0	0,498
Воспалительные заболевания толстой кишки	5,0	12,7	0,082
ХОБЛ	10,0	13,7	0,515
Возраст 61-74 года	53,0	55,9	0,778
Злокачественное новообразование	67,0	66,7	0,881
Эндоскопическое вмешательство более 60 мин.	34,0	35,3	0,883
Постельный режим более 72 часов	98,0	100,0	0,244

Окончание таблицы 4

Имобилизация	0,0	2,0	0,498
Катетеризация центральных вен	75,0	45,1	0,0001
Большое хирургическое вмешательство	66,0	64,7	0,882
Возраст старше 75 лет	15,0	14,7	1,000
Личный анамнез ВТЭО	5,0	7,8	0,558
Семейный анамнез ВТЭО	2,0	1,0	0,619
Инсульт давностью до 1 мес.	4,0	6,9	0,537
Травма спинного мозга / паралич до 1 мес.	3,0	0,0	0,119

Среди пациентов исследования на всех этапах преобладала возрастная группы 60–67 лет, что соответствовало нормальному характеру распределения пациентов по возрасту. ИМТ среди больных с избыточной массой соответствовал 26-30 кг/м². Хронические заболевания вен были представлены от 1–3 класса CEAP.

Всего в двух группах доля плановых оперативных вмешательств составляла 184 (91,1%), а экстренных – 18 (8,9%). Среди оперативных вмешательств преобладали открытые операции, на долю которых в основной группе пришлось 57%, а в контрольной – 59,8%; лапароскопических вмешательств в основной группе было 34%, в контрольной – 35,3%. На долю эндоскопически ассистированных вмешательств к основной группе пришлось 9%, а в контрольной группе – 4,9%. Радикальных вмешательств в основной группе 91,0%, а в контрольной 88,2%, паллиативных – 9% и 11,8% соответственно. Превалировали плановые оперативные вмешательства, на долю которых в основной группе пришлось 94% , а в контрольной 88,2% , в то время как доля экстренных операций в основной группе составила 6%, а в контрольной – 11,8%. Большинство вмешательств были проведены под эндотрахеальным наркозом (ЭТН): 69,0% в основной группе и 59,8% в контрольной. Под спинальной анестезией (СМА) выполнен 1% всех вмешательств в основной и контрольной группах. При комбинированном использовании эндотрахеального наркоза и спинальной анестезии выполнено 30,0% оперативных вмешательств в основной группе и 39,2% в контрольной. Длительность операции варьировала от 60 до 480 мин., в

основной группе в среднем составляла $202,7 \pm 90,3$ минут, к контрольной – $198,0 \pm 80,7$ минут.

У подавляющего большинства пациентов продолжительность постельного режима составила более 72 часов. В основной этот показатель отмечен у 98% пациентов, в контрольной – у 100%.

В структуре онкологических заболеваний превалировал рак органов пищеварительного тракта: толстой кишки, желудка, пищевода; молочной железы, рак эндометрия. Пациенты, в основном, госпитализировались для планового оперативного лечения, но нередко имели место осложненные формы онкологических заболеваний: стеноз выходного отдела желудка, кровотечение из язвы и распадающейся опухоли, маточные кровотечения на фоне распада опухоли. Структура заболеваний представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Структура заболеваемости

Область	Основная (n = 100)		Всего	Контрольная (n = 102)		Всего
	Онкологические	Прочие		Онкологические	Прочие	
Колопроктология	7	0	7	15	1	16
Общая хирургия	15	24	23	17	14	31
Гинекология	10	14	24	8	4	12
Нейрохирургия	2	15	17	2	14	16
Урология	9	2	11	15	4	19
Маммология	15		15	7		7
Торакальная хирургия	3		3	1		1
			100			102

Пациенты нейрохирургического профиля были оперированы по поводу доброкачественных образований головного мозга, сопровождающихся неврологическим дефицитом, а также нарастанием внутричерепного давления с риском вклинения ствола; а также по поводу метастатического поражения головного мозга, острого внутричерепного кровоизлияния. Моторный дефицит в виде проявлялся в виде гемипареза вследствие сдавления опухолью структур головного мозга имел место в одном случае. Катетеризация подключичной вены осуществлялась для проведения массивной инфузионной, под контролем

показателей водно-электролитного обмена, антибактериальной, детоксикационной терапии, нутритивной поддержки. Обеспечение доступа к центральной вене проводилось по методике Сельдингера с использованием двухпросветным катетером диаметром 12F длиной 20 см. Продолжительность использования катетера варьировала от 4 до 9 дней. У большей части пациентов, вошедших в исследование, имелась комбинация нескольких факторов риска развития ВТЭО.

2.2.3 Методы диагностики венозных тромбоэмболических осложнений

Всем пациентам в рамках инструментального скрининга и обнаружения ВТ проводилась процедура компрессионного УЗАС с цветовым картированием кровотока. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)-ангиопульмонография проводилась лишь при подозрении на наличие тромботических событий. Всем скончавшимся пациентам обязательном порядке было выполнено секционное исследование.

2.2.3.1 Ультразвуковое ангиосканирование

В исследовании использовался аппарат MyLab 30 (Esaote, Италия) с программой для выполнения исследований гемодинамически с цветовым картированием кровотока и линейным датчиком 7,5 МГц. При первичном УЗАС оценивалась проходимость глубокой и поверхностной венозной сети

При выполнении УЗАС пациент находился в горизонтальном положении. Оценивались общая бедренная, поверхностная бедренная, проксимальные отделы глубокой бедренной, подколенной, задней и передней большеберцовых вен, малоберцовые вены, суральные вены и синусы, большая и малая подкожные вены в продольном и поперечном сечении по классическим проекционным линиям [61]. Проводилась оценка сжимаемости вен при компрессии датчиком, прокрашивание при использовании режима цветового картирования, оценивалась однородность просвета сосуда и толщина стенок вены.

Данных о тромбозе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей при первичном исследовании выявлено не было ни в основной, ни в контрольной группах. В процессе исследования тромботические события были зафиксированы у 10 пациентов контрольной группы.

Во всех наблюдениях артериальный ЛПИ находился в интервале 0,9–1,3. Динамическое наблюдение за пациентами предполагало выполнение компрессионного дуплексного УЗАС каждые 3–5 суток в течение всего стационарного этапа исследования. Повторные исследования были направлены на выявление или отсутствие признаков ВТ. Критериями венозного тромбоза являлись: частичная или полная несжимаемость вены при выполнении компрессионной пробы, дополнительные внутрисосудистые включения разной степени эхогенности, в режиме картирования частичное или полное отсутствие кровотока. Обязательным пунктом динамического ангиосканирования являлся осмотр всех магистральных вен нижних конечностей, с прицельным рассмотрением суральных синусов и мышечных вен голени. Исследования проводились непосредственно у постели больного в связи с тяжестью состояния. Санирование глубоких вен бедра, большой подкожной вены, задних большеберцовых вен, вен медиальной головки икроножной мышцы проводилось по классическим проекционным линиям при условии небольшой ротации нижней конечности кнаружи. Осмотр подколенной и малой подкожной вен осуществлялся при максимальной супинации конечности с умеренным сгибанием в коленном суставе. У пациентов в бессознательном состоянии в некоторых случаях исследование подколенной вены проводилось после приподнятия и небольшого сгибания в области коленного сустава. Латеральная группа мышечных вен икры и малоберцовые вены сканировали после небольшой ротации конечности кнутри с одномоментным сгибанием в области коленного сустава. После разгибания конечности и нахождения ее в прямой положении проводилось исследование передних большеберцовых вен. Верификация «свежих» венозных тромбозов являлась основной целью динамического

ангиосканирования. Данное понятие подразумевало тромботическую окклюзию ранее свободных сегментов венозного русла.

2.2.3.2 Перфузионная сцинтиграфия легких

Перфузионная сцинтиграфия легких (ПСГЛ) выполнялась с целью диагностики ТЭЛА у пациентов с верифицированным венозным тромбозом. Данное исследование было выполнено лишь у 1 пациента контрольной группы. Радиофармацевтический препарат (РФП) диагностического назначения, примененный для исследования, представлял собой макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки, меченые изотопом Тс99 «макротех» (Диамед, Россия), и предназначался для выполнения сцинтиграфии легких. Каждый из 5 флаконов реагентов, входящий в набор для выполнения исследования, содержит лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора. Приготовление препарата осуществляется в асептических условиях, непосредственно перед применением добавляя во флакон с реагентом 2–8 мл элюата из генератора Тс99. В случае необходимости получения требуемой объемной активности предварительно проводилось разбавление элюата изотоническим раствором натрия хлорида, энергично встряхивали флакон 2–4 раза и помещали в свинцовый контейнер, где он выдерживался 15–20 мин., периодически встряхиваясь, после чего препарат применялся.

Расчет дозы препарата проводился в зависимости от веса и составлял 148–185 МБк. Внутривенное введение препарата осуществлялось непосредственно перед выполнением исследования. Необходимое содержание частиц 250–300 тысяч во введенной дозе. Около 95% препарата поступало в капиллярное русло легких сразу после введения и депонировалось там в течение 2–3 часов. Распределение остального количества препарата примерно в равных долях происходило между следующими органами: почки, печень, мозг и щитовидная железа. Регистрация радиоактивности проводилась при условии горизонтального положения тела пациента в гамма-камере Bright View (Philips, Нидерланды) после

введения РФП. Для прицельно осмотра обоих легких детектор гамма-камеры был максимально приближен к поверхности тела пациента. При выполнении перфузионной сцинтиграфии оценивались результаты, полученные в 4 основных проекциях (передняя, задняя, правая и левая боковые). При малой информативности данных исследование дополняли результатами, полученными после сканирования в косых проекциях. Визуальный и количественный анализ результатов сцинтиграфии проводился совместно с анализом обзорных рентгенологических снимков грудной клетки в двух проекциях. Анализировали форму и размер легких пациента, а также дефекты накопления РФП, свидетельствующие о его неравномерном распределении. Процент аккумуляции препарата для каждого легкого рассчитывался отдельно. Также для каждого легкого проводилась оценка распределения кровотока в процентном отношении к общему легочному кровотоку по трем зонам: верхней, средней и нижней. Апикально-базальный градиент перфузии апикально-базальный градиент перфузии при выполнении сцинтиграфии определялся для выявления степени нарушения легочного кровотока и представлял собой отношение радиоактивности между верхними нижними отделами легких. Снижение и/или отсутствие накопления РФП 2 и более легочными сегментами, треугольной формы, при увеличении показателя апикально-базального градиента перфузии трактовались как достоверные признаки тромбоэмболии легких. Компьютерную томографию органов грудной клетки применяли при получении сомнительных результатов для исключения другого патологического процесса.

2.2.3.3 МСКТ-ангиопульмонография

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является золотым стандартом в диагностике ТЭЛА. Нативное применение КТ не улучшает диагностику ТЭЛА, точность метода составляет 55,5%, чувствительность – 23,0% позволяет существенно увеличить чувствительность исследования за счет возможности МСКТ-ангиопульмонография является наиболее информативными неинвазивным методом диагностики ТЭЛА, позволяющим, кроме того,

исследовать венозную систему для выявления источника эмболии, потому что ее чувствительность и специфичность высоки и составляют соответственно около 98 и 95%. Следовательно, ангиопульмонография относится к самому информативному, но, учитывая ее инвазивный характер, резервному методу диагностики ТЭЛА. Данное исследование проводилось у пациентов с зарегистрированным венозным тромбозом в экстренном порядке при подозрении на легочную эмболию. МСКТ-ангиопульмонография была выполнена 1 пациенту при использовании 16-срезового спирального компьютерного томографа Aquilion фирмы Toshiba. Контрастный препарат Omnipaque фирмы Nycomed, с заявленной концентрацией 300-350 мг/мл и объемом 100 мл, вводили в кубитальную вену болюсно при использовании автоматического инъектора со скоростью 4–5 мл/с. Данные МСКТ-ангиопульмонографии были сопоставлены с результатами сцинтиграфии легких и обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Для верификации источника эмболии и оценки степени легочной гипертензии было выполнено УЗАС вен нижних конечностей. При проведении МСКТ-ангиопульмонографии перед нами стояли следующие задачи: непосредственно визуализировать тромбоэмболы в легочной артерии и ее ветвях до сегментарного уровня; оценить объем и характер тромбоэмболического поражения легочного сосудистого русла; определить тяжесть гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения; выявить осложнения, возникающих в легочной ткани; установить источник эмболии [53].

Клинические проявления ТЭЛА у пациента носили следующий характер: одышка, цианоз, тахикардия с частотой пульса, превышающей 100 уд/мин. При анализе отображения легочного рисунка на компьютерных томограммах особое внимание уделяли выявлению участков олигемии. Проводилось измерение ширины ствола легочной артерии, ширины правой и левой легочных артерий. Прямыми признаками легочной эмболии считали: отсутствие контрастного усиления легочных артерий – признак полной окклюзии легочных артерий; наличие пристеночных дефектов наполнения, окруженных контрастным препаратом; наличие частичной окклюзии легочных артерий. К косвенным

признакам ТЭЛА относили: признаки легочной гипертензии – выявленная недостаточность правого желудочка, проявляющаяся увеличением соотношения короткой оси правого и левого желудочков, девиация межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка, расширение ствола легочных артерий (нормальную ширину ствола ЛА считали 25 мм, легочных артерий – 20 мм), что более характерно для рецидивирующей эмболии легочных артерий; признаки изменений в легких: выявленные участки консолидации легочной клиновидной формы ткани в субплевральных отделах легких – легочные инфаркты, мозаичный кровоток в легких (участки гипоперфузии).

2.2.3.4 Секционное исследование

Секционное исследование (СИ) проводилось всем пациентам, скончавшимся в стационаре, вне зависимости от причин летального исхода и верификации тромботических событий. В процессе аутопсии в обязательном порядке производили осмотр ствола головного мозга, главных, долевого и сегментарных ветвей легочной артерии с целью выявления тромбозов, паренхимы легких для верификации инфарктной пневмонии, нижней полой вены и магистральных вен нижних конечностей для подтверждения/исключения венозного тромбоза. Всего секционное исследование было выполнено в 13 случаях: 7 пациентов контрольной группы и 6 пациентов основной группы.

2.2.4 Характеристика методов профилактики венозных тромбозов

В рамках мероприятий по профилактике венозных тромботических осложнений использовались механические методы: эластичная компрессия и интермиттирующая пневматическая компрессия, а также фармакопрофилактика – антикоагулянты прямого действия в профилактических дозах.

2.2.4.1 Эластичная компрессия

В рамках профилактики эластичная компрессия применялась в обеих группах на протяжении всего исследования. Использовался госпитальный трикотаж с компрессией 18–21 мм рт. ст производства фирмы Medi (Германия).

2.2.4.2 Интермиттирующая пневматическая компрессия

ИПК голени и бедра проводили с помощью аппарата с шинами типа Comfort (COVIDIEN, США) соединенными с контроллером Kendall SCD™ Sequential Compression System 700 (Medtronic, США). Устройство представляет собой портативный аппарат последовательной циркулярной компрессионной терапии, которая определяет время наполнения кровеносных сосудов ног и соответствующим образом регулирует их сжатие. Данная система разработана для ускорения венозного оттока по средствам активизации мышечно-венозной помпы голени (рисунок 1).





Рисунок 1 – Методика применения аппарата Kendall SCD™ Sequential Compression System 700 (Medtronic, США) в рамках комплексной профилактики ВТЭО. Пневматические шины находятся на ногах пациента, соединены с контроллером при помощи пневматических трубок. Контроллер располагается у постели больного

Аппарат функционирует от автономной батареи и от сети. На нижние конечности поверх эластичного чулка накладывали трехкамерные симметричные компрессионные пневматические манжеты с отрывной секцией до бедра, изготовленные из материалов с повышенной воздухопроницаемостью и влагоотделением. Манжету располагали позади ноги пациента, после чего шина оборачивалась вокруг нижней конечности. Лодыжечная секция шины прижималась к лодыжке пациента. Манжета оборачивалась таким образом, чтобы плотно прилегать к нижней конечности, но не тесно. В рамках проверки правильности компрессионного биндажа проводилась проба, при которой два пальца исследователя свободно проходили между шиной и нижней конечностью

пациента. Далее проводилось подключение пневматических трубок для инфузии воздуха к компрессионным шинам в соответствующих разъемах. При помощи данных трубок проводилось соединение компрессионных пневматических шин с контроллером. После чего аппарат включался. Один полный цикл состоял из периода компрессии путем создания перепада давления, за которым следовал период декомпрессии, для каждой ноги в отдельности. В таких аппаратах манжеты последовательно наполняются воздухом с помощью специального насоса с уменьшением градиента давления в проксимальном направлении от 50 мм рт. ст. – на лодыжке, 40 мм рт. ст. в области коленного сустава и до 20–30 мм рт. ст. – на бедре. Уровень давления в манжетах определяется техническими характеристиками устройства. Частота инфузии манжет также определяется техническими параметрами устройства и подвержена автоматическому индивидуальному моделированию в соответствии с временем возвратного кровенаполнения. Последовательное снижение давления, возникающее при использовании ИПК, обеспечивает эффективное опорожнение периферического венозного русла и направление кровотока к сердцу. Используемое нами устройство работало непрерывно на протяжении всей операции. В послеоперационном периоде допускался 6-часовой ночной интервал.

ИПК применялась у 100 пациентов основной группы на протяжении всего стационарного этапа лечения. Пневматические манжеты располагались на нижних конечностях пациента поверх компрессионного чулка в течение всего дня. Допускалось снятие и нахождение без пневматических чулок на протяжении 6-часового ночного интервала.

Для каждого пациента использовали индивидуальные пневматические шины. Аппарат также мог быть отключен и пневматические шины сняты, данное обстоятельство позволяло пациентам при условии улучшения самочувствия активно передвигаться в стационаре не при отсутствии дополнительных неудобств. Методика применения прибора отображена на рисунке 2.1. Контроль выполнения рекомендаций осуществлялся 5 раз в день (8:00, 10:00, 16:00, 20:00, 22:00). В период пребывания пациента в тяжелом бессознательном состоянии в

отделении интенсивной терапии контроль над работой аппарата осуществлялся силами среднего и младшего медицинского персонала. По мере нормализации состояния улучшения самочувствия осуществлялся перевод пациента в профильное отделение, где контроль над работой устройства осуществлялся самостоятельно пациентом или ухаживающими за ним родственниками. Для контроля частоты использования аппарата ИПК была разработана специальная регистрационная карта (приложение Б), где сам пациент или медицинский персонал отмечали факт включения и выключения устройства ИПК. Количество отметок в карте сопоставлялось с количеством проведенных процедур за сутки. Расчет комплаентности при использовании ИПК проводился следующим образом: ежедневно осуществлялось 5 контрольных визитов исследователя к постели больного. При нахождении пациента в постели и наличии включенного аппарата ставилась отметка о положительной регистрации. Расчет производился по формуле:

$$\text{Комплаентность} = (\text{количество отметок о работающем ИПК}) / (\text{количество отметок о наличии пациента в постели}) * 100\%$$

2.2.4.3 Фармакологическая профилактика

Для фармакопрофилактики ВТЭО в исследовании применялись прямые антикоагулянты в стандартных профилактических дозировках. Инъекционное введение низкомолекулярного гепарина осуществлялось подкожно: эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Начало антикоагулянтной терапии зависело от стабильности достигнутого гемостаза в зоне хирургического интереса. С 1-х суток антикоагулянты были назначены у 83,0% пациентов основной группы и 83,3% пациентов контрольной группы. Отсроченное назначение антикоагулянтов, в связи с высоким риском геморрагических осложнений, в период со 2–5-х суток было в 17,0% случаев среди пациентов основной группы и в 16,7% случаев среди пациентов контрольной группы.

2.3 Методы статистической обработки результатов

Объем выборки был рассчитан исходя из средней частоты развития послеоперационного ВТ в группе чрезвычайно высокого риска, составляющего 35% [39], и предполагаемого снижения вероятности возникновения ВТ на фоне использования ИПК в 3 раза. Таким образом, при величине ошибки первого рода 0,05 и ошибки второго рода 0,2 величина выборки составила 112 человек, разделенных на две группы по 56 участников. С учетом допущения различий в сроках начала антикоагулянтной профилактики было необходимо отдельное выделение подгруппы с поздним началом введения НМГ (со 2–5-х суток) численностью 112 пациентов. Таким образом, общая расчетная величина выборки составила 224 пациента.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программах MS Office Excel 2010 и IBM Statistic SPSS v.19. Все цифровые величины представлены в виде средних значений со стандартным отклонением или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 перцентиль, средних величин со стандартным отклонением, долей со стандартной ошибкой. Статистическая значимость различий средних для несвязанных выборок оценивали при помощи параметрического t-теста и непараметрического теста Манна – Уитни. При анализе результатов использовался t-критерий. Относительные величины сравнивали при помощи тестов хи-квадрат с поправкой на непрерывность и точного теста Фишера. Также при анализе результатов использовался логранговый тест. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

3.1 Общая характеристика послеоперационных венозных тромбозов

В процессе исследования тромботические события были зафиксированы у 10 пациентов контрольной группы: острый тромбоз глубоких вен голени имел место у 8 пациентов контрольной группы, в одном случае был зарегистрирован варикотромбофлебит притока БПВ, в одном случае тромботические события имели проявление ТЭЛА. Общая частота венозных тромбоэмболических осложнений в контрольной группе составила 9,8% (95% ДИ: 5,4-17,1%). По результатам ультразвукового ангиосканирования послеоперационный острый венозный тромбоз был зарегистрирован у 9 пациентов высокого риска в контрольной группе, что соответствует 8,8% (95% ДИ: 4,7-15,9%).

Средний срок регистрации ВТЭО – 6 суток (интерквартильный размах 5–9 сут.), что превышает срок начала введения эноксапарина.

В 8 случаях тромбоз имел дистальную локализацию. У двух пациентов имел место тромбоз камбаловидного синуса. Первая пациентка 74 лет была госпитализирована для планового оперативного лечения в объеме правосторонней гемиколэктомии, илеотрансверзостомии по поводу рака восходящего отдела толстой кишки T2N0M0. У пациентки имела место варикозная болезнь C1,2,3,S, сумма баллов по шкале Каприни 13, ИМТ 32, продолжительность оперативного вмешательства 290 минут под эндотрахеальным наркозом, объем инфузии составил 2500 мл, объем кровопотери – 100 мл. Продолжительность пребывания в отделении реанимации составляла 1 сутки, общая продолжительность госпитализации – 16 дней. Эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. В данном случае тромбоз камбаловидного синуса был зарегистрирован на 7-е сутки после оперативного лечения и не имел никаких клинических проявлений.

Второй пациент 67 лет был оперирован в экстренном порядке по поводу панкреонекроза тела и хвоста поджелудочной железы в стадии гнойно-

септических осложнений, оментобурсита. Выполнена лапаротомия, ревизия сальниковой сумки, некрсеквестрэктомия, люмботомия, дренирование сальниковой сумки. Операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом, продолжительность составила 230 минут, объем инфузии составил 4500 мл, объем кровопотери – 100 мл. Как и в первом случае, пациент страдал варикозной болезнью C1,2,3,S, балл Каприни 11, ИМТ 32, продолжительность пребывания в отделении реанимации – 18 дней, общая продолжительность стационарного лечения – 32 дня. Эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. Тромбоз камбаловидного синуса был зарегистрирован на 16-е сутки наблюдения и также не имел клинических проявлений.

В 6 случаях при ультразвуковом ангиосканировании было зафиксировано тромботическое поражение вен голени. Первый пациент 66 лет был оперирован в плановом порядке по поводу уротелиального рака правого мочеточника T2aN0M0G2. Выполнено плановое оперативное вмешательство в объеме нефруретерэктомии справа. Пациенту было выполнено лапароскопическое вмешательство под эндотрахеальным наркозом, продолжительностью 480 минут. Объем инфузии составил 5300 мл, объем кровопотери – 500 мл. Пациент страдал варикозной болезнью C1,2,S, ИМТ 24, баллы по Каприни 11, продолжительность пребывания в отделении реанимации – 1 день, общая продолжительность стационарного лечения – 9 дней. Эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. Острый окклюзивный тромбоз суральных медиальных вен левой голени с нижней до верхней трети голени был зарегистрирован на 6 сутки наблюдения и не имел клинических проявлений.

Пациент 76 лет был госпитализирован с диагнозом рак проксимальной 1/3 поперечной ободочной кишки T4N1M0 и оперирован в экстренном порядке. Выполнено экстренное оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, правосторонней гемиколэктомии. Операция произведена под эндотрахеальным наркозом, продолжительность составила 90 минут. Объем инфузии составил 1500 мл, объем кровопотери – 300 мл. Пациент страдал варикозной болезнью C1,2,S, ИМТ 28, баллы по Каприни 11, продолжительность пребывания в отделении

реанимации – 3 дня, общая продолжительность стационарного лечения – 23 дня. Эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. Острый окклюзивный тромбоз одной из передних большеберцовых вен (ПБВ) с флотацией слева был зарегистрирован на 8-е сутки наблюдения. В связи с тем, что головка тромба была более 4 см, пациенту была выполнена имплантация кава-фильтра. Тромбоз не имел клинических проявлений.

Другой пациентке 89 лет в экстренном порядке была выполнена декомпрессивная трепанация черепа по поводу ОНМК по геморрагическому типу, подострой внутримозговой гематомы левой височно-теменной области с прорывом в желудочковую систему. Продолжительность операции под эндотрахеальным наркозом оставила 110 минут. Объем инфузии составил 1500 мл, объем кровопотери – 100 мл. Пациентка страдала варикозной болезнью С1,2,3,S, ИМТ 21, баллы по Каприни 16, продолжительность пребывания в отделении реанимации – 15 дней. Антикоагулянтная терапия носила отсроченный характер в связи с характером основного заболевания и высоким риском геморрагических осложнений, в этой связи эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 5 суток после операции. На 13-е сутки были верифицированы гипоэхогенные тромботические массы слева в подколенной, суральных и малоберцовых венах; справа в суральных и малоберцовых венах. На 13-е сутки пациентка скончалась. Причиной смерти послужила полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне основного заболевания. При секционном исследовании признаков ТЭЛА выявлено не было.

Двусторонний тромбоз был зарегистрирован у пациента 58 лет с активным онкологическим процессом (аденокарциномой брюшной полости из невыявленного источника). На третьи сутки после диагностической лапароскопии, проводимой для верификации диагноза при ультразвуковом ангиосканировании вен нижних конечностей было выявлено тромботическое поражение задней большеберцовой вены (ЗББВ), малоберцовой вены (МБВ) и подколенной вены (ПКВ) в области дистальной 1/3 справа, слева гипоэхогенные тромботические массы были локализованы в ЗББВ и МБВ. Продолжительность

оперативного лапароскопического вмешательства под эндотрахеальным наркозом составила 60 минут. Объем инфузии был 500 мл, объем кровопотери – 10 мл. У пациента имела место варикозная болезнь нижних конечностей C2,3,S, ИМТ 28, баллы по Каприни 11, продолжительность пребывания в отделении реанимации – 1 день. Антикоагулянтная терапия носила отсроченный характер. Эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. В данном случае зарегистрированный острый тромбоз был бессимптомный, не повлиял на продолжительность госпитализации, и пациент был выписан под наблюдение хирурга и онколога по месту жительства на 5-е сутки.

Пациентка 76 лет была госпитализирована в плановом порядке с диагнозом рак восходящего отдела ободочной кишки T4N1M1 с прорастанием в переднюю брюшную стенку и распадом. Метастатическое поражение параортальных лимфатических узлов. В связи с распространенностью онкологического процесса пациентке выполнено эндоскопически ассистированное оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии. Продолжительность оперативного вмешательства под эндотрахеальным наркозом оставила 200 минут. Объем инфузии был 2500 мл, объем кровопотери – 100 мл. У пациентки имела место варикозная болезнь нижних конечностей C2,3,S, ИМТ 22, баллы по Каприни 12, продолжительность пребывания в отделении реанимации – 2 дня, общая продолжительность стационарного лечения – 8 дней. Эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. На 5 сутки после операции при скрининговом УЗАС свежие гипоэхогенные тромботические массы слева были в ЗББВ на уровне средней 1/3 голени, справа на уровне ЗББВ и МБВ на уровне средней 1/3 голени. Тромбоз носил бессимптомный характер и потребовал лишь консервативных мероприятий, не повлиял на продолжительность госпитализации.

Пациентка 65 лет была госпитализирована в нейрохирургическое отделение в плановом порядке с диагнозом доброкачественное образование (менингиома) головного мозга над мозговым наметом. Продолжительность оперативного вмешательства в объеме трепанации и удаления опухоли составила 190 минут,

объем кровопотери – 80 мл, суммарный объем инфузии – 2500 мл. Пациентке была выполнена катетеризация подключичной вены. У пациентки имела место варикозная болезнь нижних конечностей C2,3,S, ИМТ 27, баллы по Каприни 11. Антикоагулянтная терапия носила отсроченный характер: эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 2 суток после операции. Острый тромбоз, зарегистрированный на 6-е сутки после операции, носил бессимптомный характер, тромботические массы были локализованы справа в ЗББВ в области нижней 1/3 голени. Продолжительность пребывания в отделении реанимации – 1 день, общая продолжительность стационарного лечения – 9 дней. После чего пациентка была выписана с рекомендациями под наблюдение специалистов по месту жительства.

Один случай проксимального тромбоза был представлен варикотромбофлебитом притока большой подкожной вены (БПВ) слева в области средней 1/3 бедра на 6 сутки после операции. Пациентка 54 лет была госпитализирована с диагнозом желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит. В плановом порядке выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Продолжительность оперативного вмешательства составила 65 минут, объем кровопотери – 30 мл, суммарный объем инфузии – 500 мл. Пациентка страдала варикозной болезнью нижних конечностей C2,3,S, ожирением (ИМТ 31), баллы по Caprini 12. Антикоагулянтная терапия носила отсроченный характер: эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. Пациентка отмечала выраженную болезненность в области тромбированного притока. Кожа над ним была умеренно гиперемирована, пальпаторно определялся умеренно болезненный плотный тяж, размерами 3,0 × 0,5 см. Продолжительность пребывания в отделении реанимации – 1 день, общая продолжительность стационарного лечения – 7 дней. После чего пациентка была выписана под наблюдение специалистов по месту жительства с рекомендацией о плановом оперативном лечении в объеме флебэктомии слева.

Во всех случаях венозных тромбозов ТЭЛА была исключена.

Пациент 67 лет с диагнозом ангиомиолипома левой почки был госпитализирован для планового оперативного лечения в объеме резекции левой почки. Лапароскопическое оперативное вмешательство имело продолжительность 140 мин, объем кровопотери составил 10 мл, а объем инфузии – 1500 мл. У пациента имела место варикозная болезнь нижних конечностей (C2,3,S), ИМТ 26, среди дополнительных факторов риска – сердечная недостаточность NYHA 11, баллы по Каприни 11. Антикоагулянтная терапия носила отсроченный характер: эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен через 12 часов после операции. На 3 сутки после операции пациент отметил слабость, умеренную одышку, при осмотре была тахикардия 110 уд./мин. В этой связи пациенту выполнена в экстренном порядке МСКТ-ангиопульмонография с внутривенным контрастированием. На томограммах на фоне физиологического распределения контрастного препарата имеются зоны гипоперфузии треугольной формы в проекции 9, 10 сегментов и отсутствие контрастного усиления соответствующих сегментарных легочных артерий. В правом легком распределение контрастного препарата без особенностей. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** при настоящем исследовании выявлены признаки острой тромбоэмболии сегментарных ветвей левой легочной артерии. Продолжительность пребывания в отделении реанимации – 1 день, общая продолжительность стационарного лечения – 9 дней.

Общая частота тромботических событий в контрольной группе составила 9,8%. Во всех зарегистрированных случаях венозный тромбоз имел окклюзивный характер и не потребовал выполнения хирургического вмешательства. Структура выявленных венозных тромбоэмболических осложнений представлена на рисунке

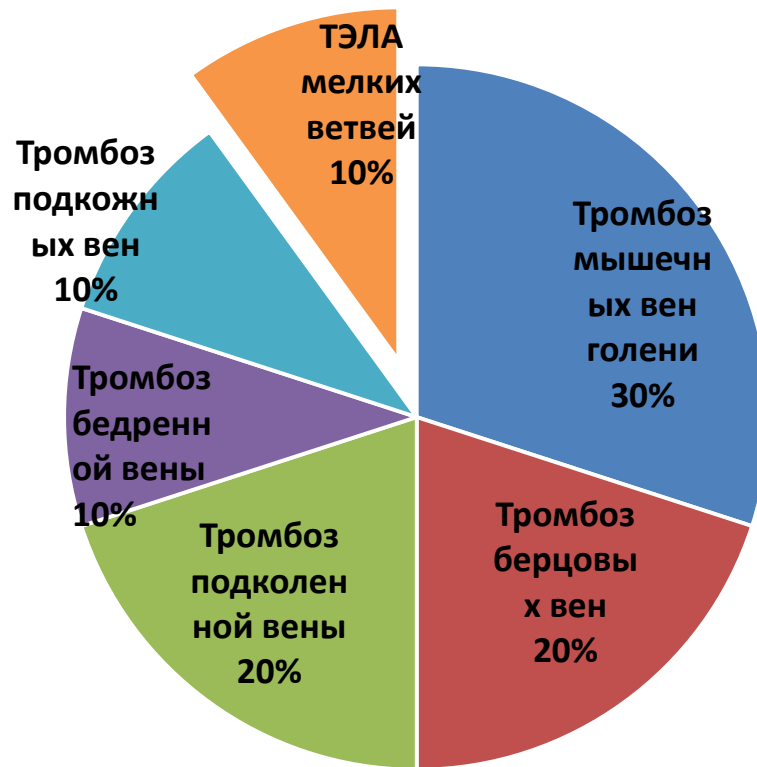


Рисунок 2 – Структура венозных тромбозэмболических осложнений.

При оценке взаимосвязи профиля пациентов результатов проведенного исследования выявлено увеличение частоты тромботических событий в контрольной группе среди общехирургических пациентов с активным онкологическим процессом частота развития ОВТ составила 5,88%; в группе нейрохирургических больных частота развития ОВТ составила 2% (а у урологических – 0,98%: $p = 0,002$, отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)). В этой связи следует вывод, что наиболее важным обстоятельством является отношение пациента к группе риска, а не принадлежность к определенному профилю. Различия между пациентами в зависимости от факта применения фармакопрофилактики существенно не сказались на частоте возникновения венозного тромбоза. Отсроченное назначение антикоагулянтной терапии не повлияло на частоту регистрации тромботических событий. В основной и контрольной группах антикоагулянтная терапия проводилась препаратом

эноксапарин 40 мг 100%, с первых суток п/о периода 168 (83,2%), со 2-5-х суток п/о периода 34 (16,8%).

По данным лабораторного контроля, снижение уровня тромбоцитов на фоне антикоагулянтной терапии отмечено не было.

В ходе исследования все случаи венозного тромбоза были выявлены при динамическом УЗАС после выполнения компрессионной пробы и выявления несжимаемости тромбированных сегментов вен, а также отсутствия регистрации кровотока при цветовом картировании. При первичной регистрации тромботического процесса просвет вен визуализировался гипо- и анэхогенным. С течением времени отмечалось увеличение эхоплотности тромботических масс. В ходе исследования не было зарегистрировано таких характерных клинических проявлений венозного тромбоза как острого отека конечности, цианоза кожного покрова, усиления подкожного венозного рисунка.

3.1.1 Локализация тромботического процесса

Локализация «свежих» тромботических событий, развившихся у пациентов контрольной группы на фоне стандартного превентивного протокола, представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Локализация «свежих» венозных тромбозов у пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде. Характеристика тромботической окклюзии

Характеристика венозной окклюзии		Частота регистрации
Сторона поражения	Справа	1
	Слева	5
	Двусторонний	3
Локализация поражения при дистальном тромбозе	Суральные вены и синусы	6
	ЗББВ	1
	МБВ	
	Все вены и синусы голени без поражения ПКВ	1
	Всего	8

Окончание таблицы 6

Локализация поражения при проксимальном тромбозе	Варикотромбофлебит притока БПВ	1
	Всего	1
Всего		9

При анализе тромботических осложнений в основном имела место дистальная локализация. Среди выявленных нами ОВТ превалировало поражение дистального сегмента венозного русла, диагностированное у 8 пациентов. Односторонний венозный тромбоз, локализованный преимущественно слева, был зарегистрирован в большем проценте случаев. У 2 пациентов было отмечено изолированное поражение суральных синусов. Общая заинтересованность в тромботическом процессе мышечных вен икры (с одномоментным поражением других венозных сегментов) составила 66,6%.

При ангиосканировании в В-режиме венозные синусы голени, заполненные тромботическими массами визуализировались широкими, извитыми, несжимаемыми при компрессионной пробе гипо- и анэхогенными полостными структурами, характеризующимися четкими и ровными контурами, расположенные в толще головок икроножной и камбаловидной мышц. Диаметр венозных синусов находился в диапазоне от 10 до 15 мм, а длина могла достигать 10 см. По мере организации тромботических масс отмечалось повышение эхогенности внутрисосудистых включений (рисунок 3).



Рисунок 3 – Синус голени с тромботическими массами, расположенный в толще икроножной мышцы, несжимаемый при выполнении компрессионной пробы.

Образование характеризуется неправильной округлой формой четкими неровными контурами размером $7,3 \times 16,1 \times 36,3$ мм. В просвете образование заполнено анэхогенными тромботическими массами

При выполнении УЗАС с цветовым картированием спонтанного и индуцированного внутрипросветного кровотока зарегистрировано не было. В большем проценте случаев был зарегистрирован тромбоз синусов медиальной

головки икроножной мышцы с заинтересованностью в тромботический процесс подколенной вены и задних большеберцовых вен. Чаще в тромботическом процессе участвовали синусы латеральной части камбаловидной мышцы в совокупности с малоберцовыми венами. Это обстоятельство обусловлено коммуникантными сосудами, обеспечивающими связь венозных магистралей и синусов голени [119]. Таким образом, данные проведенного исследования подчеркивают роль суральных синусов в инициации тромботического процесса в системе нижней полой вены и подтверждают обоснованность применения механических методов профилактики ВТЭО. Высокая частота регистрации тромбоза венозных синусов голени на фоне применения госпитального трикотажа говорит о недостаточной эффективности данного метода профилактики методики.

В одном случае при локализации тромботических масс в одной из ПБВ слева имела место флотация, при этом головка тромба была длиной более 4 см, данное обстоятельство потребовало в экстренном порядке имплантации каво-фильтра. Общая частота развития варикотромбофлебита составила 1,3% (0,2–7,5%).

3.1.2 Сроки регистрации венозного тромбоза

Тромботические события у пациентов были зарегистрированы в период от 3 до 16 суток. Средний срок регистрации ВТЭО – 6 суток (интерквартильный размах 5–9 сут.), что превышает срок начала введения эноксапарина. В течение первой недели зарегистрировано 6 случаев венозного тромбоза и 1 случай ТЭЛА, на второй неделе – 2 случая венозного тромбоза, а спустя 16 суток – лишь 1 случай венозного тромбоза. В течение 1 недели зарегистрировано 70% всех тромботических событий, на второй неделе – 20%, на третьей неделе – лишь 10%. Таким образом, наибольшая частота регистрации тромботических событий была отмечена в течение первой недели пребывания в стационаре (рисунки 4 и 5)

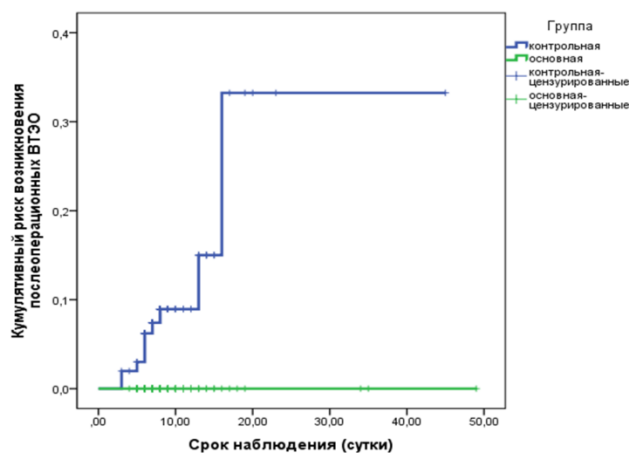


Рисунок 4 – Кумулятивный риск возникновения послеоперационных ОВАТ и ТЭЛА в основной и контрольной группах $p5 = 0,002$

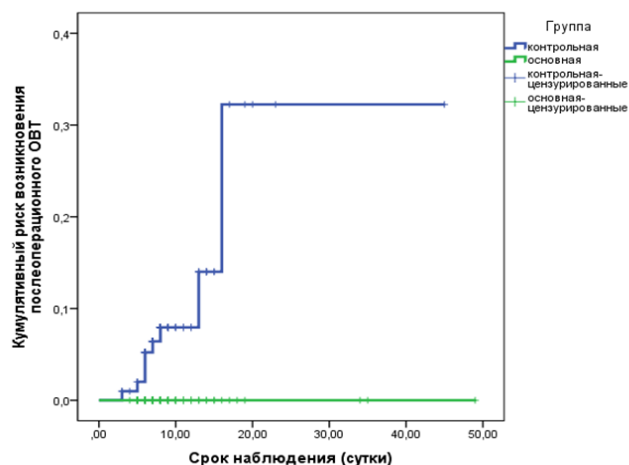


Рисунок 5 – Кумулятивный риск возникновения послеоперационного ОВТ в основной и контрольной группах $p5 = 0,003$

Среди всех пациентов с верифицированными тромботическими событиями лишь у 2 имело место отсроченного назначения антикоагулянтной терапии. В первом случае эноксапарин в дозе 40 мг п/к был назначен на 5-е сутки. Во втором случае назначение эноксапарина было выполнено со вторых суток после операции. В обоих случаях это были нейрохирургические пациенты, перенесшие вмешательство на головном мозге: декомпрессивную трепанацию по поводу геморрагического инсульта и удаление внутримозговой опухоли соответственно.

3.1.3 Суммарное количество факторов риска и частота развития тромбоза

Все пациенты основной и контрольной групп имели 11 и более баллов по шкале Каприни. В этой связи все они автоматически принадлежали к группе чрезвычайно высокого риска, что автоматически повышало вероятность развития тромботических событий.

При анализе сроков инициации фармакопрофилактики было выявлено, что отсроченное введение НМГ применялось у 17% пациентов основной и 16,7% больных контрольной группы ($p = 1,000$). С целью оценки влияния позднего начала использования профилактических доз антикоагулянтов на результаты исследования был произведен анализ Каплана – Мейера для двух отдельных страт пациентов, у которых первая инъекция эноксапарина осуществлялась в течение 24 часов и 2-5 суток после операции. Результаты анализа продемонстрировали наличие достоверных различий между основной и контрольной группами в обеих стратах ($p = 0,002$, рисунки 6 и 7).

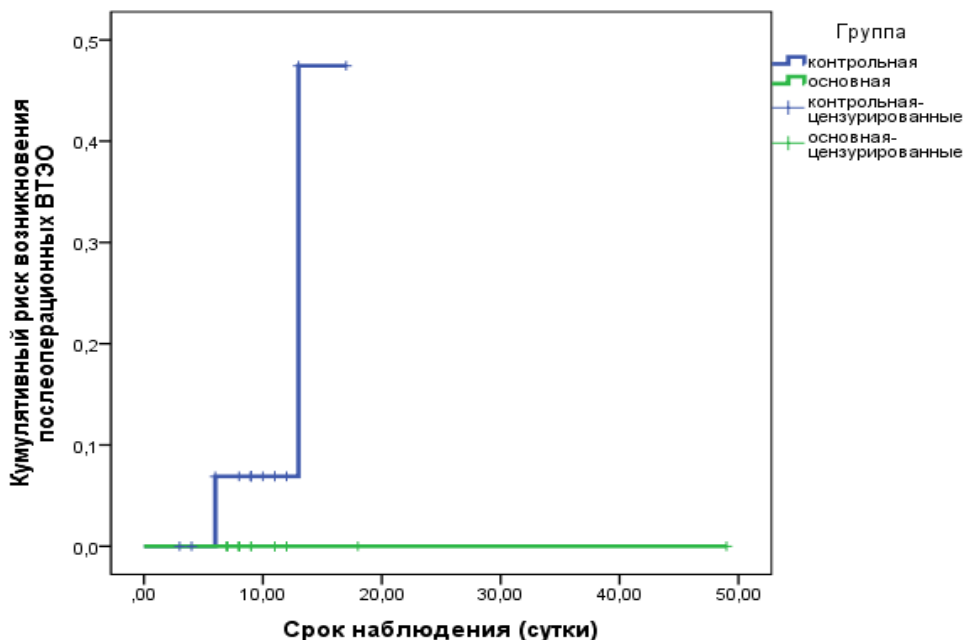


Рисунок 6 – Кумулятивный риск возникновения послеоперационных ВТЭО в основной и контрольной группах при позднем начале введения эноксапарина, логранговый тест, $p = 0,002$

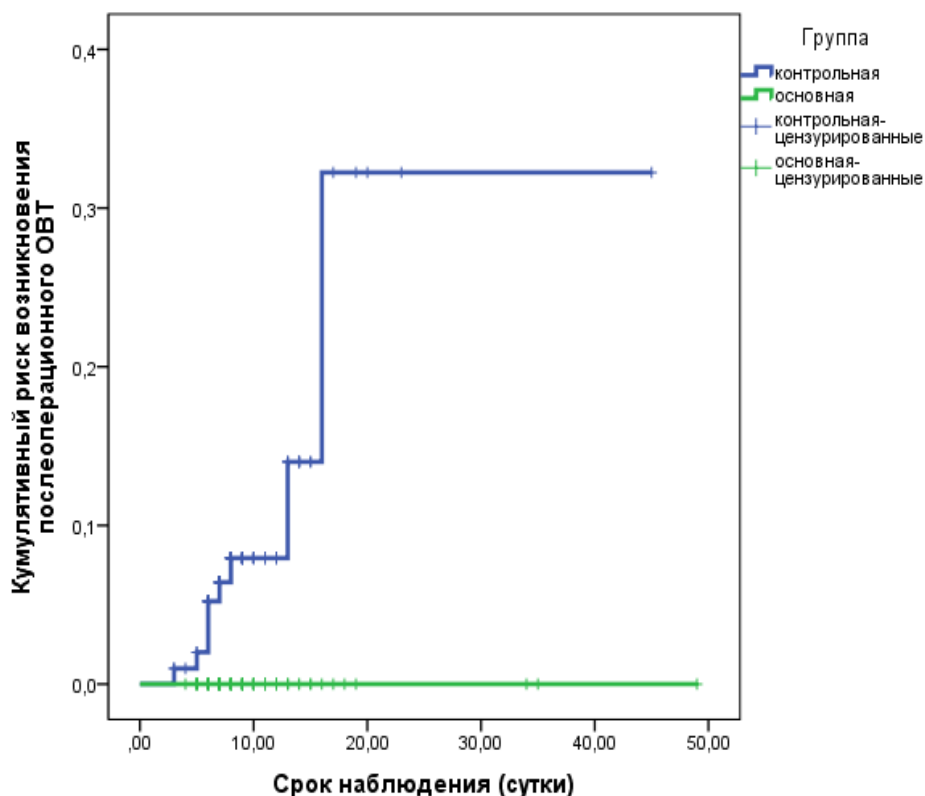


Рисунок 7 – Кумулятивный риск возникновения послеоперационных ВТЭО в основной и контрольной группах при раннем начале введения эноксапарина, логранговый тест, $p = 0,002$

3.2 Общая характеристика тромбоза легочной артерии

Всего нефатальная тромбоза легочной артерии с вовлечением 9 и 10 сегментов левого легкого была обнаружена у 1 пациента (10,0%; 6,9–22,7%). Источник эмболии не был выявлен. Для верификации диагноза была выполнена МСКТ-ангиопульмонография.

3.3 Общая летальность и ее причины, осложнения профилактических методик и другие характеристики исследования

Летальность в основной группе составила 6,9% (2,8-12,5%), в контрольной – 6,0% (3,4–13,5%).

Причины летального исхода отражены в таблице 7. Основной причиной смерти явились осложнения внутричерепных кровоизлияний и отек головного мозга у пациентов после нейрохирургических операций. Причинами гибели пациентов в основной и контрольной группах после оперативных вмешательств на органах брюшной полости являлись синдром полиорганной недостаточности и септические осложнения.

Таблица 7 – Причины летального исхода

Причина смерти	Количество случаев
Разрыв аневризмы ветвей внутренней сонной артерии, отек головного мозга, вклинение ствола	2
ОНМК по геморрагическому типу, отек головного мозга, вклинение ствола	6
Перитонит, сепсис, полиорганная недостаточность	5
Всего	13

Всего в основной группе было зарегистрировано 6 смертей. Летальный исход в основной группе был зафиксирован в период от 7 до 15 дней. Общая летальность в основной группе составила 6,9% (95% ДИ 2,8–12,5). Возраст пациентов колебался от 57 до 80 лет. 4 пациента имели общехирургический профиль и перенесли оперативные вмешательства по поводу рака ободочной кишки, диффузной В-клеточной лимфомы с распадом, псевдотуморозного панкреатита, рака пищевода. В 2 случаях пациенты имели нейрохирургический профиль и перенесли оперативное вмешательство в объеме декомпрессивной трепанации по поводу внутричерепных кровоизлияний. Пациенты в основной группе прожили более 1 недели после оперативного вмешательства. Именно в этот период было зафиксировано наибольшее количество тромботических событий. В этой связи вероятность занижения истинных данных о частоте тромботических событий за счет скончавшихся в ходе исследования пациентов минимальна, что подтверждает и оправдывает необходимость наблюдения за всеми пациентами исследования с учетом случаев с летальным исходом.

В контрольной группе было зафиксировано 7 летальных исходов в период от 3-19 суток. Общая летальность составила 6% (95% ДИ 3,4-13,5). Возраст пациентов колебался от 66 до 89 лет. В данном случае пациенты в большинстве относились к нейрохирургическому профилю. У 6 пациентов была выполнена декомпрессивная трепанация по поводу внутричерепного кровоизлияния. У одного пациента была выполнена субтотальная резекция желудка по поводу рака. Продолжительность жизни всех пациентов, за исключением одного, составила больше 1 недели, что не приводит к занижению частоты регистрации тромботических событий.

Осложнения от компрессионной терапии в виде повреждений мягких тканей нижних конечностей развились у 5 пациентов основной группы – 5% (95% ДИ 2,2–11,2), и 6 пациентов контрольной группы – 5,9% (95% ДИ 2,7–12,3). Повреждения преимущественно были локализованы в области голеностопного сустава и тыльной поверхности стопы, в одном случае гиперемия кожных покровов была отмечена в подколенной области. Повреждения были представлены гиперемизированными кожными покровами и поверхностными сухими кожными некрозами темно-коричневого цвета. Более подробно это иллюстрирует рисунок 8. Около половины пациентов с повреждениями кожных покровов длительное время провели в отделении реанимации, в связи с тяжестью состояния и объемом оперативного вмешательства, находились на вазопрессорной поддержке, в этой связи причиной возникновения повреждений является нарушение микроциркуляции, связанное с централизацией кровообращения, что делает кожный покров более восприимчивым к действию внешних факторов, в частности к компрессионному воздействию. К сожалению, малое число наблюдений не позволяет сделать детальный статистический анализ с тем, чтобы и подтвердить данное предположение.



Рисунок 8 – Повреждения кожи на фоне применения госпитального трикотажа.

На передней поверхности голеностопного сустава, латеральной боковой поверхности стопы поверхностные сухие некрозы, кожа вокруг которых гиперемирована.

Однако частота регистрации повреждений кожи в основной группе, где применялась интермиттирующая пневматическая компрессия совместно с эластичной компрессией, составляет 5%, в контрольной группе на фоне применения эластичной компрессии составляет 5,9%. Следовательно, агрессивное и травмирующее воздействие интермиттирующей пневматической компрессии на мягкие ткани минимально.

Геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов зарегистрировано не было.

Все осложнения, выявленные в ходе исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика осложнений и тромботических событий.

	Основная (n = 100)		Контрольная (n = 102)		P ²
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	
ВТЭО общая частота	0	0-3,7	9,8	5,4-17,1	0,002
ТЭЛА	0	0-3,7	1,0	0,2-5,4	1,000
ОВТ	0	0-3,7	8,8	4,7-15,9	0,003
Большие кровотечения	0	0-3,7	0	0,0-3,6	-
Клинически значимые кровотечения	0	0-3,7	0	0,0-3,6	-
Повреждение кожи голеней	5,0	2,2-11,2	5,9	2,7-12,3	1,000
П/о летальность	6,9	2,8-12,5	6,0	3,4-13,5	1,000

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ

4.1 Результаты применения интермиттирующей пневматической компрессии в основной группе

Общая частота регистрации тромботических событий на фоне стандартного превентивного протокола составила 9,8%. Данный показатель, полученный нами в ходе исследования, ниже среднего показателя, по данным изученной литературы (12%), несмотря на то, что все пациенты, участвующие в исследовании, имели 11 и более баллов по шкале Каприни, что говорит об их принадлежности к группе крайне высокого риска и автоматически относит к самому тромбоопасному контингенту. Другой особенностью изучаемой популяции является высокая летальность, которая в основной группе составила 6% (95% ДИ 2,8–12,5), а в контрольной – 6,9% (95% ДИ 3,4–13,5). Эти статистические данные свидетельствуют о том, что многие пациенты находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, что усугубляло прогноз. Вместе с тем летальных исходов от ТЭЛА зафиксировано не было, а гибель пациентов в большинстве случаев была обусловлена осложнениями, возникшими на фоне прогрессирования основного заболевания. Данная группа пациентов с высокой вероятностью летального исхода редко попадает в рандомизированные многоцентровые клинические исследования, внося чрезвычайно небольшой вклад в представление об эффективности общепринятых профилактических протоколов.

Причиной такой высокой частоты ВТЭО в послеоперационном периоде является недостаточная эффективность стандартных профилактических методик среди пациентов группы крайне высокого риска. Малая эффективность эластичной компрессии в данной группе пациентов уже продемонстрирована в ряде исследований [136, 165, 248, 216, 313, 318, 321, 323, 332].

Частота регистрации тромботических событий и локализация тромботического процесса в контрольной группе лишний раз подтверждает

неэффективность эластичной компрессии в группе чрезвычайно высокого риска. Этот механический метод профилактики не позволяет добиться адекватного опорожнения суральных синусов, что приводит к развитию тромбоза в этой области, дальнейшему прогрессированию процесса и распространению его на вены голени.

Несмотря на то, что при использовании стандартной превентивной методики частота регистрации тромботических событий, выявленная нами, была ниже, чем в современной литературе, процент тромбозов продолжал оставаться высоким. Применение антикоагулянтов (НМГ в стандартных профилактических мини-дозах) не привело к желаемому снижению частоты ОВТ в контрольной группе. Это говорит о том, что у пациентов группы чрезвычайно высокого риска уже имеется предрасположенность к развитию ВТЭО, а стандартные профилактические мини-дозы НМГ не оказывают желаемого профилактического эффекта [4, 55]. К эндогенным причинам неэффективности мини-доз можно отнести тромбофилию, развившуюся на фоне активного онкологического процесса, или эндотелиальную дисфункцию при сепсисе, увеличение тромбопластина на фоне пневмонии или ОНМК и т. д. К экзогенным факторам активации гемостаза можно отнести оперативное вмешательство, катетеризацию центральных вен и пр. В этой связи многие пациенты уже имеют активированный коагуляционный каскад, блокировать который стандартными мини-дозами НМГ не представляется возможным. В нашем исследовании не все пациенты начинали получать фармакопрофилактику в послеоперационном периоде через 12 часов после операции, некоторые в отсроченном порядке. Применение мини-доз предполагает назначение антикоагулянтной терапии до операции, когда у пациента еще нет активного коагуляционного каскада, что позволяет заблокировать X фактор свертывания, на угнетение которого требуется в 50 раз меньше препарата, чем для ингибирования антитромбина, активированного этим количеством X фактора [55]. У наиболее тромбоопасного контингента применение стандартных профилактических мини-доз не всегда приводит к желаемому эффекту. В настоящее время у данной группы пациентов

предпочтение отдается индивидуальным дозировкам, основным параметром для подбора которых является уровень анти-Ха активности [55].

Все зарегистрированные в исследовании тромботические события были зафиксированы в течение первых двух недель послеоперационного периода, что соответствует данным мировой литературы [132, 212, 261, 342]. Это говорит о том, что первые две недели являются критическими в плане развития тромботических событий, а превентивный протокол должен быть достаточно эффективным.

Популяция пациентов, рассмотренная нами в данном исследовании, относится к группе крайне высокого риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений. Все пациенты относились к самым разным профилям и имели 11 и более баллов по шкале Каприни, что говорит о наличии у них большого количества предрасполагающих к тромбозу факторов. В настоящее время в современной литературе не так много удобных, простых в использовании и достаточно валидированных индивидуальных моделей стратификации риска развития ВТЭО. К такой модели относится шкала Каприни версии 2005 года, к которой рассмотрено 38 индивидуальных факторов риска, оцененных от 1 до 4 баллов с учетом веса каждого отдельного фактора.

По данным современной литературы, частота изолированного поражения суральных синусов может варьировать от 17,6 до 42%, а частота прогрессирования тромботического процесса с переходом на мышечные вены голени составляет 49-80,4% [213, 222]. В нашем исследовании изолированное поражение суральных синусов было выявлено у 2 пациентов, а прогрессирование процесса с распространением на вены голени – у 6 пациентов. Суммарная частота регистрации острых венозных тромбозов составила 8,8% (95% ДИ 4,7-15,9). ТЭЛА была зарегистрирована в 1 случае, что соответствует 1% (95% ДИ 0,2-5,4). Источник ТЭЛА в нашем наблюдении не был выявлен, т. к. при УЗАС признаков острого тромботического процесса в венах голени и суральных синусах выявлено не было. Однако суральный синус представляет особый интерес как вероятный источник тромботических масс, провоцирующих развитие ТЭЛА. Данные

некоторых исследований демонстрируют большую частоту регистрации ТЭЛА при изолированном поражении мышечных вен голени, нежели при изолированном тромбозе берцовых вен [222, 298]. Лечебная тактика по отношению к выявленному суральному тромбозу весьма разнородна. Одни авторы не выявили существенного прогрессирования тромботического процесса и увеличения случаев ТЭЛА даже без лечения [193]. Другие, наоборот, отметили прогрессирование тромботического процесса при отсутствии терапии примерно в 30% случаев, но использование антикоагулянтов в лечебных дозах позволяет остановить прогрессирование тромботического процесса примерно в половине случаев [170]. Третьи исследователи продемонстрировали прогрессирование сурального тромбоза примерно у трети пациентов как на фоне, так и при отсутствии фармакопрофилактики [275]. В этой связи значение суральных синусов как зон инициации тромбообразования огромно. Превентивный протокол у группы чрезвычайно высокого риска, как наиболее тромбоопасного контингента, должен включать методы воздействия на мышечные вены голени с целью профилактики венозного застоя. При обследовании пациентов следует особое внимание уделять суральным венам и синусам (обязательное тщательное исследование при ультразвуковом ангиосканировании).

Таким образом, по данным нашего исследования, суммарная частота регистрации тромботических событий в группе чрезвычайно высокого риска при реализации стандартного профилактического протокола достигла 9,8%. Данный показатель ниже данных результатов подобных исследований, но все равно продолжает оставаться высоким. Наибольшее количество тромботических событий развилось в течение первых 2 недель послеоперационного периода. Отсутствие антикоагулянтной терапии до оперативного вмешательства и дальнейшее использование профилактических дозировок в послеоперационном периоде не привели к желаемому снижению ВТЭО. Следовательно, пациенты группы чрезвычайно высокого риска требуют индивидуального подхода и более эффективного превентивного протокола.

Алгоритм применения устройства ИПК в сочетании с госпитальным трикотажем 1 класса компрессии и назначением прямых антикоагулянтов проводился в основной группе. Пневмокомпрессия проводилась с 6-часовым ночным интервалом. Все больные получали профилактические дозы прямых антикоагулянтов. В основной группе тромботических событий зарегистрировано не было. В контрольной группе имело место сочетание госпитального трикотажа 1 класса компрессии с назначением прямых антикоагулянтов и было выявлено 2 случая венозного тромбоза в виде изолированного поражения камбаловидного синуса – они были зарегистрированы у пациентки с раком восходящей ободочной кишки на седьмые сутки после правосторонней гемиколэктомии и у пациента с панкреонекрозом после лапаротомии, ревизии сальниковой сумки, санации, дренирования на 16-е сутки. Остальные 6 случаев тромботических событий были представлены тромбозом суральных синусов с переходом на мышечные вены голени в период от 5 до 19 суток послеоперационного периода и 1 случай варикотромбофлебита притока БПВ.

Повреждения кожи нижних конечностей были зарегистрированы всего у 11 пациентов (5 пациентов основной группы и 6 пациентов контрольной группы). Повреждения кожи, вызванные трением о материал компрессионного чулка, на передней поверхности голеностопного сустава были представлены буллезным дерматитом. Далее буллы вскрывались с образованием эрозивной мокнущей поверхности или высыхали с последующим образованием корок.

4.2 Результаты амбулаторного этапа исследования

На амбулаторном этапе через 1 месяц после операции было отслежено 79% участников исследования: 84 из 100 пациентов основной группы и 82 из 102 больных контрольной группы. При невозможности личного визита допустимо было ограничиться телефонным контактом с пациентом с выяснением всей необходимой информации. Новых эпизодов ВТЭО после выписки из стационара зарегистрировано не было. В контрольной группе имел место 1 случай летального

исхода, не связанный с легочной эмболией. Через 6 месяцев после хирургического вмешательства удалось отследить 45% участников исследования: 32 пациента из основной группы и 59 больных из контрольной. Новых эпизодов ВТЭО на протяжении всего периода наблюдения зафиксировано не было. В контрольной группе имел место еще один случай летального исхода, не связанного с легочной эмболией, таким образом 6-месячная летальность составила 1,2% а общая летальность – 2.4% . Общая летальность на амбулаторном этапе представлена в таблице 9.

Таблица 9. Летальность на амбулаторном этапе.

	Основная группа	Контрольная группа
1 месяц		
Отслежено	84/100 (84%)	82/102 (80,4)
Эпизодов ВТЭО	0	0
Летальные исходы	0	1 (1,2%)
6 месяцев		
Отслежено	32/100 (32%)	59/102 (57,8%)
Эпизодов ВТЭО	0	0
Летальные исходы	0	1 (1,2%)

4.3 Алгоритм использования интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной фармако-механической профилактики

Данный алгоритм был основан на результатах исследований по изучению регионарной венозной гемодинамики, а также особенностях эпидемиологии возникновения и развития ВТЭО в послеоперационном периоде у пациентов группы чрезвычайно высокого риска. Перед началом исследования в обязательном порядке необходимо выполнение УЗАС венозной сети нижних конечностей. Тромботическая окклюзия являлась критерием исключения. Целевая частота проведения процедуры ИПК допускала 6-ти часовой ночной интервал. Профилактика ВТЭО у хирургических пациентов группы чрезвычайно высокого риска должна продолжаться в течение всего стационарного этапа лечения, поэтому проведение ИПК осуществлялось на протяжении всей госпитализации,

не взирая на полную активизацию пациента. В связи с недостаточностью в современной литературе данных о влиянии интермиттирующей пневматической компрессии на возникновение и течение венозного тромбоза проксимальной локализации, ассоциированного с использованием метода, выполнение УЗАС в динамике было обусловлено необходимостью своевременного выявления тромботических событий и окончания сеансов ИПК, а также оценкой эффективности применяемой профилактической методики. Таким образом, окончательный алгоритм применения ИПК в комплексной профилактике ВТЭО у пациентов группы чрезвычайно высокого риска включал следующие положения:

- На фоне применения ИПК рекомендуется выполнение скринингового УЗАС для своевременного выявления острого венозного тромбоза.
- Обязательное выполнение ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей с компрессионной пробой до начала использования ИПК с целью исключения венозного тромбоза.
- Проведение сеансов ИПК в сочетании с эластичной компрессией.
- Проведение сеансов ИПК допускало 6-часовой ночной интервал в течение суток.
- ИПК должна быть продолжена на протяжении всего стационарного этапа, в том числе после полной активизации пациента.
- Недопустимо проведение сеансов ИПК при верификации венозного тромбоза проксимальной локализации.

4.4 Эффективность комплексной фармако-механической профилактики венозных тромбозомболических осложнений с применением методики интермиттирующей пневматической компрессии, госпитального противомболического трикотажа и антикоагулянтов

Эффективность комплексной программы профилактики послеоперационных ВТЭО, включающей применение методики ИПК и госпитального трикотажа 1 класса компрессии у пациентов из группы

чрезвычайно высокого риска, оценивалась на основании сравнения частоты зарегистрированных острых венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии в основной и контрольной группах между собой. В основную (с применением ИПК в соответствии с вышеуказанным алгоритмом) и контрольную (без применения ИПК, но с использованием госпитального трикотажа 1 класса компрессии с градиентом давления 18–21 мм рт. ст.) группы было включено по 100 и 102 пациента, рандомизированных по номеру истории болезни. При последующем анализе группы оказались сопоставимы по возрасту и полу, профилю и характеру основной патологии, сумме факторов риска, срокам наблюдения, продолжительности пребывания в ОРИТ, исходной тяжести состояния, что отражено в таблице 10. Частота применения прямых антикоагулянтов в различные сроки послеоперационного периода также значительно не отличалась между группами. Все пациенты в послеоперационном периоде получали НМГ в стандартной профилактической дозировке.

Таблица 10 – Сравнительные характеристики основной и контрольной групп

	Основная (n = 100)	Контрольная (n = 102)	p
Возраст (M ± σ), лет	63,2 ± 9,4	64,3 ± 9,2	0,418 ¹
Пол			
Мужчины (%)	36,0	43,1	0,17 ²
Женщины (%)	63,0	56,9	
Профиль основного заболевания (%)			
Абдоминальная хирургия	30,0	46,1	0,252 ³
Торакальная хирургия	18,0	7,8	
Гинекология	24,0	11,8	
Урология	11,0	18,6	
Нейрохирургия	17,0	15,7	
Характер операции			
Открытая (%)	57,0	59,8	0,518 ³
Эндоскопическая (%)	34,0	35,3	
Эндоскопически ассистированная (%)	9,0	4,9	
Радикальность операции			
Радикальная	91,0	88,2	0,646 ²
Паллиативная	9,0	11,8	
Срочность операции			
Экстренная	94,0	88,2	0,217 ²

Плановая	6,0	11,8	
Обезболивание			
Окончание таблицы 10			
ЭТН	69,0	59,8	0,386 ³
СМА	1,0	1,0	
ЭТН+СМА	30,0	39,2	
Длительность операции	202,7 ± 90,3	198,0 ± 80,7	0,696 ¹
Объем кровопотери (Ме; 25-75), мл	100; 50-200	75; 30-150	0,029⁴
Объем инфузии (Ме; 25-75), мл	2050; 2000-3000	2500; 2000-3500	0,101 ⁴
Балл Каприни	12,0 ± 1,6	11,8 ± 1,4	0,268 ¹
Эноксапарин			
С 1-х суток (%)	83,0	83,3	1,000 ²
Со 2–5-х суток (%)	17,0	16,7	1,000 ²
П/о к/д (Ме; 25-75), сут.	8; 7-11	9; 7-11	0,172 ⁴
к/д ОРИТ (Ме; 25-75), сут.	1; 1-1	1; 1-2	0,200 ⁴
Комплаентность	99,5 ± 3,5	-	-

¹ – t-критерий; ² – точный критерий Фишера (2-сторонняя значимость); ³ – тест хи-квадрат; ⁴ – тест Манна – Уитни.

Окончательные результаты динамического скрининга венозных тромбоемболических осложнений на протяжении всего стационарного этапа отражены в таблице 11. В основной группе на фоне применения ИПК венозные тромбозы и ТЭЛА не наблюдались.

Таблица 11 – Частота верификации ВТЭО

	Основная (n = 100)		Контрольная (n = 102)		P ²
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	
ВТЭО общая частота	0	0-3,7	9,8	5,4-17,1	0,002
ТЭЛА	0	0-3,7	1,0	0,2-5,4	1,000
ОВТ	0	0-3,7	8,8	4,7-15,9	0,003

Пик частоты верификации венозного тромбоза в контрольной группе был отмечен на 6-е сутки. Но даже несмотря на это, статистическая значимость между основной и контрольной группами достигнута в этот срок.

К тому же общее количество венозных тромбозов, зарегистрированных к моменту выписки пациента или летального исхода, уже достигло достоверных различий, учитывая сопоставимость групп по срокам наблюдения в послеоперационном периоде, данные различия являются существенными.

Количество пациентов в основной и контрольной группах с наличием трех и более факторов риска возникновения венозного тромбоза было равноценно. Данных пациентов следует отнести к подгруппе чрезвычайно высокого риска развития ВТЭО. Применение ИПК у наиболее тромбоопасного контингента пациентов группы высокого риска позволило достоверно снизить частоту регистрации послеоперационных венозных тромбозов.

Суммарно преобладали формы тромботической окклюзии с преимущественным поражением суральных вен и синусов.

Общая летальность в основной и контрольной группах существенно не отличалась и составляла 6,9% (2,8–12,5) и 6,0% (3,4–13,5%) соответственно. На фоне профилактики было отмечено исчезновение ТЭЛА из причин летального исхода. При этом достоверных различий и изменений в структуре неэмболической летальности в послеоперационном периоде при сравнении с контрольной группы выявлено не было. Таким образом, включение интермиттирующей пневматической компрессии в состав превентивных мероприятий не привело к развитию каких-либо дополнительных осложнений.

Частота выявления ОВТ среди пациентов основной группы составила 0%. В контрольной группе данная величина составила 9,8% (5,4–17,1%, $p = 0,002$) и оказалась достоверно выше по сравнению с основной. Т. е. использование методики ИПК в соответствии с разработанным исследователями алгоритмом, в составе комплексной профилактики ВТЭО, дало возможность достоверно уменьшить частоту развития ВТ в сравнении с традиционной превентивной программой. Наметилась тенденция к снижению риска развития ТЭЛА в основной группе при сравнении с контрольной (0% против 1% (0,2–5,4%), $p = 0,494$). Малая частота эпизодов ТЭЛА и ограниченный размер выборки обуславливают отсутствие статистически значимых различий. Повреждения кожного покрова, как осложнения компрессионной терапии, были зарегистрированы в основной и контрольной группах с одинаковой частотой.

Следует также отметить высокую комплаентность при использовании ИПК как среди пациентов, так и среди медперсонала. В одном случае мы не наблюдали

отказ пациента от сеансов ИПК. От пациентов не поступало жалоб на болевые ощущения или дискомфорт на фоне применения ИПК в сочетании с госпитальным трикотажем 1 класса. При сравнении целевой частоты использования аппарата с реальной, комплаентность для отделений интенсивной терапии в среднем составляла 100%, а для профильных отделений $99,5 \pm 3,5\%$.

В этой связи применение комплексной фармако-механической профилактики у пациентов различного хирургического профиля относящихся к подгруппе чрезвычайно высокого риска, позволило снизить частоту развития венозного тромбоза. Также отмечена хорошая переносимость методики ИПК и высокая комплаентность среди пациентов и медицинского персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интермиттирующая пневматическая компрессия – хорошо изученный метод профилактики госпитальных ВТЭО. Он относится к так называемым «механическим» или «неспецифическим» способам предупреждения развития венозного тромбоза, направленным на купирование венозного стаза, как одного из компонентов патогенетической триады тромбообразования. В качестве средства для профилактики послеоперационных тромбозов ИПК начали применять в 1970-х годах. С того момента по сегодняшний день было накоплено большое количество сведений, подтверждающих высокую эффективность метода у различных категорий пациентов. Данные мировой литературы демонстрируют, что клиническая эффективность изолированного использования ИПК не уступает введению антикоагулянтов, поэтому метод традиционно считается альтернативой фармакопрофилактике и рекомендуется к использованию у пациентов из группы умеренного и высокого и чрезвычайно высокого риска развития послеоперационных ВТЭО при наличии высокой опасности геморрагических осложнений [48, 49, 144]. Результаты метаанализов свидетельствуют о том, что монопрофилактика с помощью ИПК позволяет снизить вероятность развития послеоперационного тромбоза на 60–66%, а его проксимальной локализации – на 56% [110]. Дополнительное сочетание ИПК с введением антикоагулянтов в рамках фармакомеханического подхода позволяет дополнительно уменьшить опасность возникновения послеоперационных ВТЭО на 26–86% [110].

Вместе с тем ИПК является достаточно ресурсоемким методом и, несмотря на высокую клиническую эффективность, не находит широкого применения в рутинной профилактике послеоперационных ВТЭО. По данным всероссийского проекта «Территория безопасности», частота использования ИПК в хирургических стационарах не превышает 1.0% [23, 25, 29, 33, 57]. Таким образом, издержки, связанные с применением пневматической компрессии,

должны быть обоснованы риском развития ВТЭО и недостаточной эффективностью более простых и доступных методов их профилактики.

В современной литературе встречаются работы, идентифицирующие подгруппу хирургических пациентов с чрезвычайно высоким риском возникновения послеоперационного венозного тромбоза, частота которого может достигать 50–60% на фоне утилизации стандартного превентивного протокола. Для данной подгруппы характерно наличие 11 и более баллов по шкале Каприни или трех и более индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний [9, 22, 64, 95, 96, 97]. В связи с недостаточной эффективностью эластичной компрессии и стандартных доз антикоагулянтов использование фармако-механической профилактики с применением ИПК является наиболее целесообразным у названной категории больных.

Представленная работа является первым опытом применения ИПК в составе комбинированной профилактики послеоперационных ВТЭО у отдельной наиболее тромбоопасной когорты пациентов, принадлежащих к различным хирургическим профилям. Использование пневматической компрессии совместно с госпитальным противоэмболическим трикотажем и введением НМГ позволило достоверно снизить частоту регистрации послеоперационного ВТ без влияния на опасность развития легочной эмболии и летального исхода. Особо следует отметить, что использование ИПК начиналось непосредственно перед операцией и продолжалось на протяжении всего хирургического вмешательства. При этом каких-либо затруднений во время выполнения оперативного или анестезиологического пособия не наблюдалось при операциях различного типа. Несмотря на ранее опубликованные данные о низкой комплаентности в отношении применения ИПК, составляющей 48–53% в профильных отделениях и достигающей 80% в отделениях реанимации [112, 202, 149], в представленной работе названный показатель превышал 90%. Это может быть обусловлено, как использованием специальных манжет, характеризующихся увеличенным теплообменом за счет наличия вентилируемого внутреннего слоя с порами, оптимальными тактильными свойствами за счет использования материала,

похожего на шелк и кашемир, а также повышенной гибкостью и эластичностью, так и наличием 6-часового ночного интервала без компрессии, позволяющего пациентам комфортно спать. Более того, отсутствие требований к применению ИПК вне постели больного мотивировало участников исследования к более быстрой мобилизации и активизации.

Особый интерес представляют отдаленные 6-месячные результаты наблюдения за участниками исследования. В предыдущих работах было показано, что риск возникновения симптоматических форм послеоперационных ВТЭО сохраняется повышенным на амбулаторном этапе лечения в течение как минимум первого месяца после выписки из стационара [68, 103, 237, 310]. Между тем ни в одном из этих исследований не проводился ранний послеоперационный инструментальный скрининг на предмет наличия бессимптомных форм ВТ, которые могут лежать в основе последующего прогрессирования тромботического процесса и появления симптомов ОВТ или ТЭЛА. В представленном исследовании всем пациентам с выявленным венозным тромбозом проводилась полноценная антикоагулянтная терапия на протяжении 3-х месяцев после постановки диагноза, на фоне которой рецидивов ВТЭО не наблюдалось. В случае же отсутствия бессимптомного тромбоза к моменту выписки из стационара симптоматические формы ВТЭО в отдаленном периоде не регистрировались. Таким образом, можно предположить, что минорные тромботические события раннего послеоперационного периода, представленные в большинстве случаев бессимптомным тромбозом вен голени, могут являться основой для последующего возникновения симптоматических форм проксимального ОВТ, который наиболее часто проявляется в течение первого месяца после хирургического вмешательства. В то же время активная профилактика послеоперационных ВТЭО с применением фармакомеханического подхода позволяет предотвратить возникновение как минорных тромбозов, так и последующих симптоматических форм ВТЭО. Как бы то ни было, неполноценный охват пациентов на амбулаторном этапе наблюдения не позволяет сделать достоверные выводы на этот счет.

Что касается безопасности применения ИПК, реализация фармакомеханического подхода не приводила к повышению частоты регистрации повреждений кожи и мягких тканей голени по сравнению с изолированным применением госпитального трикотажа. Полученные в представленном исследовании цифры соответствуют таковым, опубликованным ранее и демонстрирующим частоту повреждения кожи на уровне 3–5% при использовании противоэмболического трикотажа и 3% на фоне применения ИПК [108, 109]. Отрадным является факт отсутствия геморрагических осложнений в обеих группах, что, вероятнее всего, связано с имевшейся возможностью отсрочить начало введения НМГ на срок до 5 суток. В то же время применение ИПК в обозначенный период времени позволило уберечь пациентов основной группы от возможного тромбоза даже в отсутствие фармакопрофилактики.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

- Частота регистрации тромботических событий у пациентов группы чрезвычайно высокого риска может достигать 9,8% (5,4–17,1%) на фоне стандартного профилактического протокола.
- Имеется достоверная прямая корреляция между частотой развития венозного тромбоза при использовании стандартной профилактической схемы в послеоперационном периоде и суммой баллов по шкале Каприни.
- Пациенты группы чрезвычайно высокого риска, имеющие 11 и более баллов по шкале Каприни, относятся к наиболее тромбоопасному контингенту, у которого стандартная превентивная профилактика является недостаточно эффективной.
- Суральные синусы и вены являются основными патологически опасными зонами инициации тромбообразования в системе нижней полой вены и могут служить источниками легочной эмболии.
- Включение в комплекс превентивных мероприятий интермиттирующей пневматической компрессии позволяет значительно снизить риск венозного тромбоза у наиболее тромбоопасного контингента пациентов.

- Интермиттирующая пневматическая компрессия у пациентов из категории чрезвычайно высокого риска должна начинать использоваться непосредственно перед оперативным вмешательством, вне зависимости от сроков инициации фармакопрофилактики, и продолжаться на протяжении всего периода пребывания пациента на постельном режиме.
- При использовании ИПК наличие ночного интервала без компрессии в период с 00:00 до 06:00 часов позволяет добиваться высоких показателей комплаентности, превышающих 90%.
- Применение метода ИПК не ассоциируется с дополнительным повреждением кожи и мягких тканей нижних конечностей.

ВЫВОДЫ

1. Применение ИПК в комплексной профилактике послеоперационных ВТЭО у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска обеспечивает достоверное снижение абсолютного риска возникновения ВТЭО на 9,8% без влияния на раннюю и позднюю послеоперационную летальность.
2. Применение ИПК в составе комплекса мер по профилактике послеоперационных ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском их развития следует начинать от начала оперативного вмешательства, вне зависимости от сроков начала фармакопрофилактики, и продолжать на протяжении всего стационарного периода.
3. При использовании ИПК наличие ночного интервала без компрессии в период с 00:00 до 06:00 часов позволяет добиваться высоких показателей комплаентности, достигающих 99,1%.
4. Применение метода ИПК в составе комплекса мер по профилактике послеоперационных ВТЭО у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска не ассоциируется с дополнительным повреждением кожи и мягких тканей нижних конечностей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении у пациента 11 и более баллов по шкале Каприни следует относить его к наиболее тромбоопасному контингенту (группа чрезвычайно высокого риска возникновения ВТЭО), требующему более эффективного превентивного протокола и динамического контроля состояния вен нижних конечностей.
2. Методика ИПК должна шире использоваться у пациентов группы чрезвычайно высокого риска возникновения ВТЭО в связи с тем, что она обеспечивает эффективное дренирование суральных синусов - потенциально тромбоопасных зон.
3. При использовании аппарата ИПК у пациентов из группы чрезвычайно высокого риска необходимо проводить процедуры использования устройства в течение суток с 6-ти часовым ночным интервалом.
4. Аппарат ИПК должен применяться интраоперационно и в течение всего послеоперационного периода.
5. Всем пациентам группы чрезвычайно высокого риска необходимо проводить ультразвуковое ангиосканирование в течение первых двух недель после операции с целью выявления бессимптомных венозных тромбозов,
6. Особого внимания при ультразвуковом ангиосканировании вен нижних конечностей заслуживают вены и синусы икроножной и камбаловидной мышц, т.к. они являются основным источником тромбообразования в системе нижней полой вены и могут служить самостоятельным источником легочной эмболии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ	–	артериальное давление
АК	–	антикоагулянты
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
БПВ	–	большая подкожная вена
ВТ	–	венозный тромбоз
ВТЭО	–	венозные тромбоэмболические осложнения
ГЗТ	–	гормонозаместительная терапия
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	–	доверительный интервал
ЗББВ	–	задняя большеберцовая вена
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИМТ	–	индекс массы тела
ИПГ	–	импедансная плетизмография
ИПК	–	интермиттирующая пневматическая компрессия
КОК	–	комбинированные оральные контрацептивы
КТ	–	компьютерная томография
ЛПИ	–	лодыжечно-плечевой индекс
МБВ	–	малоберцовая вена
МНО	–	международное нормализованное отношение
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
НО	–	международное нормализованное отношение
НПВ	–	нижняя полая вена
НФГ	–	нефракционированный гепарин
НМГ	–	низкомолекулярные гепарины
ОБВ	–	общая бедренная вена
ОВТ	–	острый венозный тромбоз
ОИ	–	обсервационные исследования

ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	–	отделение реанимации интенсивной терапии
ОСК	–	объемная скорость кровотока
ОШ	–	отношение шансов
ПВТ	–	проксимальный венозный тромбоз
ПКВ	–	подколенная вена
ПСГЛ	–	перфузионная сцинтиграфия легких
ПСК	–	пиковая скорость кровотока
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
РФП	–	радиофармпрепарат
РЭС	–	ретикулоэндотелиальная система
СИ	–	секционное исследование
СМА	–	спинномозговая анестезия
ТГВ	–	тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии
УЗАС	–	ультразвуковое ангиосканирование
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЭК	–	эластичная компрессия
ЭМС	–	электрическая миостимуляция
ЭТН	–	эндотрахеальный наркоз
ЭХОКГ	–	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аптикеева, Н.В. Венозный тромбоз / Н.В. Аптикеева, Е.В. Самородова, В.Г. Симоненко // Информационный архив. – 2008. – Т. 2. – № 4. – С. 163.
2. Баданян, А.Л. Оптимизация методов диагностики и лечения больных с идиопатическим тромбозом глубоких вен / А.Л. Баданян // Хирургическая практика. – 2014. – № 1. – С. 51-54.
3. Баешко, А.А. Риск и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии / А.А. Баешко // Хирургия. – 2001. – № 4. – С. 61-69.
4. Баешко, А.А. Риск и профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей в абдоминальной хирургии / А.А. Баешко, Г.П. Шорох, А.В. Сысов // Вестник хирургии им. Грекова. – 1996. – Т. 155. – № 3. – С. 34-39.
5. Баринов, В.Е. Оптимизация методов профилактики острых венозных тромбозов у хирургических пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.17 / Виктор Евгеньевич Баринов [Место защиты: ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины»]. – Москва, 2014. – 269 с.
6. Бессимптомные флеботромбозы и наследственная тромбофилия у больных со скелетной травмой / Р.Э. Асамов, Р.П. Туляков, Ш.М. Муминов, Н.Г. Дадамьянц, Б.И. Шукуров, Э.Ю. Валиев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 3. – С. 73-78.
7. Бокерия, Л.А., Венозный тромбоэмболизм – современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. – Т. 10. – № 6. – С. 11-20.
8. Варданян, А.В. Рациональная лечебно-диагностическая тактика при профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / А.В. Варданян // Анналы хирургии. – 2007. – № 2. – С. 53-59.

9. Венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочных артерий / И.Н. Бокарев, В.А. Люсов, А.И. Кириенко, Л.В. Попова, В.Б. Яковлев, Е.О. Таратухин // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4(90). – С. 5-12.
10. Венозные тромбоэмболические осложнения у больных с внутримозговыми кровоизлияниями и опухолями центральной нервной системы / А.И. Хрипун, А.Н. Алимов, А.Д. Прямыков, А.Б. Миронков, С.А. Асратян, К.М. Горшков, В.В. Латонов, М.В. Абашин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 3. – С. 49-52.
11. Венозный тромбоз: диагностика и лечение / Л.А. Бокерия, М.С. Джабаева, С.И. Прядко, М.В. Апполонова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2007. – Т. 8. – № S6. – С. 93.
12. Верткин, А.Л. Острый венозный тромбоз / А.Л. Верткин, В.Л. Бараташвили, С.А. Беляева // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 6. – С. 4-6.
13. Гепарин натрия (Heparinum natrium): инструкция, применение и формула [Электронный ресурс] // Справочник лекарственных средств РЛС. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_137.htm.
14. Глушков, Н.И. Комплексная профилактика послеоперационных венозных тромботических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста / Н.И. Глушков, А.К. Жане, С.В. Опенченко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 9. – С. 60-63.
15. Гольдина, И.М., Трофимова, Е.Ю. Возможности ультразвукового исследования в диагностике острых тромбозов глубоких вен голени / И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 59-68.
16. Гордеев, И.Г. Клиническая физиология гемостаза. Учебное пособие для врачей / И.Г. Гордеев, Е.О. Таратухин, О.Ю. Шайдюк. – М.: Силица-Полиграф, 2013. – 128 с.
17. Диагностика тромбозов в бассейне нижней полой вены: состояние проблемы и современные тенденции / М.Н. Яшкин, К.В. Мазайшвили, Ю.М.

- Стойко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8. – № 4. – С. 131–135.
18. Диагностика тромботических процессов в венах нижних конечностей в амбулаторной практике / И.В. Власова, Н.В. Глеубаева, С.В. Власов, И.В. Пронских // Политравма. – 2011. – № 3. – С. 65-69.
 19. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий / Под ред. Г.Т. Каирова. – Томск, 2011. – 10 с. – С. 33-36.
 20. Зубаирова, Л.Д. Патофизиология развития тромбоемболических осложнений / Л.Д. Зубаирова, Б.Г. Зиятдинов, Р.Ф. Шарафутдинов // Современное искусство медицины. – 2011. – № 2(2). – С. 94-100.
 21. Идентификация группы крайне высокого риска развития послеоперационных венозных тромбоемболических осложнений методом учета суммарного количества индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, В.В. Бояринцев, И.В. Счастливец, В.В. Калинин // Флебология. – 2014. – № 8(2). – С. 88-99.
 22. Интеграл факторов риска как предиктор развития венозных тромбоемболических осложнений / В.Е. Баринов, В.В. Бояринцев, Е.И. Брехов, К.В. Лобастов, И.В. Счастливец, С.Н. Цаплин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – №3. – С.115-120.
 23. Как проводят профилактику венозных тромбоемболических осложнений в хирургических стационарах (по итогам проекта «Территория безопасности») / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.Г. Леонтьев, А.В. Андрияшкин // Флебология. – 2011. – № 5(4). – С. 10-13.
 24. Карпенко, А.А., Шилова, А.Н. Тромбоз / А.А. Карпенко, А.Н. Шилова // Современные данные о патогенезе венозного тромбоза, гемостаз и реология. – 2016. – № 2 (66). – С. 12-18.
 25. Кириенко, А.И., Панченко, Е.П., Андрияшкин, В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А.И. Кириенко, Е.П. Панченко, В.В. Андрияшкин. – М., 2012. – 336 с.

26. Комплексная профилактика венозного тромбоза у травматологических больных / С.И. Киреев, В.Ф. Киричук, Н.В. Богомолова, Р.М. Дулатов, А.П. Креницкий, О.Н. Ямщиков, Д.А. Марков // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – Т. 15. – № 5. – С. 1515-1518.
27. Компьютерная программа “DecisionMatrix” в определении индивидуального риска тромбоэмболических осложнений у больных хирургического профиля / Ю.Л. Шевченко, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 7. – С. 38-41.
28. Леонтьев, С.Г., Лебедев, И.С. Первичная и вторичная профилактика острого венозного тромбоза: кому и как ее проводить? / С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9. – № 7. – С. 95-97.
29. Лечение тромбоза в системе нижней полой вены. Как избежать ошибок? / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, Е.И. Селиверстов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 99-102.
30. Небылицин, Ю.С., Сушков, С.А. Диагностика тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Ю.С. Небылицин, С.А. Сушков // Новости хирургии. – 2007. – Т. 15. – № 3. – С. 45-56.
31. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» [Электронный ресурс]: Приказ МИНЗДРАВА РФ от 09.06.2003 № 233 // Закон Прост. – Режим доступа: <http://www.zakonprost.ru/content/base/63044>.
32. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть II. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2013. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012>.
33. Опыт лечения кровотечений и рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений, развившихся на фоне терапии антагонистами витамина К /

- А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, А.А. Петровская, Н.В. Прасолов, С.Е. Хмырова // Флебология. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 50-56.
34. Осмонов, Т.А., Алексеев, Д.Н. Диагностика острых венозных тромбозов системы нижней полой вены / Т.А. Осмонов, Д.Н. Алексеев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2010. – Т. 10. – № 12. – С. 128-131.
35. Особенности гемостаза у больных с венозным тромбозом (вТЭ) различной этиологии / Л.А. Бокерия, Н.Н. Самсонова, Р.Г. Григорьянц, О.Л. Бокерия, М.А. Сокольская // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. – Т. 10. – № S6. – С. 267.
36. Особенности клинической и ультразвуковой диагностики острых венозных тромбозов глубоких вен голени / И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова, Е.В. Кунгурцев, И.П. Михайлов, В.Л. Леманев, М.А. Малыгина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 60-70.
37. Острый илеофemorальный венозный тромбоз / А.Д. Гаибов, О.Н. Садриев, Е.Л. Калмыков, Д.Д. Султанов, Р.С. Камолов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9. – № 5. – С. 63-68.
38. Партч, Х. Компрессионное давление и жесткость медицинского трикотажа: сравнение *in vivo* и *in vitro* измерений / Х. Партч, Б. Партч, В. Браунз // Флебология. – 2010. – № 2. – С. 3-10.
39. Периоперационное ведение пациента с недостаточностью хii фактора (болезнь Хагемана) / А.М. Шулутко [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 4(44). – С. 18-21.
40. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений // Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М., 2001. – С. 390-408.
41. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами: результаты обсервационного поперечного исследования / А.В. Андрияшкин, С.А. Кулиев, А.С.

- Никишков, А.И. Кириенко, В.Н. Егиев, А.В. Сажин // *Флебология*. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 17-20.
42. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: фармакоэкономический анализ / А.В. Варданян, Р.Б. Мумладзе, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Ройтман // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 85-93.
43. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений в многопрофильном хирургическом стационаре / Ю.Л. Шевченко, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, В.А. Батрашов, В.Г. Гусаров // *Лечебное дело*. – 2005. – № 3. – С. 3-15.
44. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии / Ю.М. Стойко, Р.М. Тихилов, М.Н. Замятин, С.А. Божкова, И.А. Карпов, Б.А. Теплых // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2006. – Т. 2. – №1. – С. 89-92.
45. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре: методические рекомендации / Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко и академика РАН и РАМН В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2003. – 29 с.
46. Пути повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, И.И. Серебрянский, Ф.Ю. Верховилова, С.Е. Хмырова, И.Г. Манукян, Э.Г. Османов, А.А. Петровская, К.В. Кошатников // *Московский хирургический журнал*. – 2013. – № 5(33). – С. 4-13.
47. Путилина, М.В., Ермошкина, Н.Ю. Тромбоз венозных синусов. особенности диагностики / М.В. Путилина, Н.Ю. Ермошкина // *Consilium Medicum*. – 2000. – Т. 2. – № 8. – С. 320-322.
48. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, А.В. Андрияшкин, В.В.

- Андряшкин, Г.П. Арутюнов [и др.] // Флебология. – 2015. – № 9(4-2). – С. 1-52.
49. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В.С. Савельев, Е.И. Чазов, Е.И. Гусев [и др.] // Флебология. – 2010. – Т. 4. – № 2-1. – С. 2-37.
50. Савельев, В.С. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? / В.С. Савельев // Хирургия. – 1999. – № 6. – С.60-63.
51. Савельев, В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко // Флебология. – 2015. – Т. 9. – № 4. – С. 1-57.
52. Современные методы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений / А.В. Варданян, Р.Б. Мумладзе, В.Ф. Зубрицкий, А.Л. Щелоков, К.Н. Николаев, Е.В. Ройтман, Н.А. Зорина // Российские медицинские вести. – 2006. – Т. 11. – № 2. – С. 45-51.
53. Солошенко, А.Н. СКТ-ангиопульмонография в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / А.Н. Солошенко, О.Ю. Килина, С.Н. Иванова // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике, г. Томск, 27-28 сентября 2012 г. Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5 (приложение). – С. 1-4.
54. Стойко, Ю. Первичная диагностика заболеваний вен и современные возможности топической терапии / Ю. Стойко, А. Соколов, В. Гудымович // Врач. – 2007. – № 5. – С. 21-25.
55. Стойко, Ю.М., Замятин, М.Н. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2007. – № 2. – С. 40-43.

56. Суральный синус как основной источник послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических пациентов / А.И. Хрипун, А.Д. Прямикова, А.Б. Миронков, С.Н. Шурыгин, С.А. Асратян, М.В. Абашин, В.В. Латонов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19. – № 4. – С. 82-87.
57. Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, И.А. Золотухин, С.Г. Леонтьев, А.В. Андрияшкин // *Флебология*. – 2013. – № 7(4). – С. 4-8.
58. Тромбофилии у пациентов с венозным тромбозом / Л.А. Бокерия, С.И. Прядко, М.С. Джабаева, Д.Ш. Самуилова, Л.И. Патрушев // *Флебология*. – 2011. – Т. 5. – № 3. – С. 10-13.
59. Тромбоэмболия легочной артерии и острый венозный тромбоз – тактика лечения / В.Н. Золкин, П.А. Толстов, А.В. Ситников, К.Б. Маров, М.Я. Годяев, А.И. Емельянов // *Московская медицина*. – 2016. – № S1 (12). – С. 116.
60. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия / А.И. Шевела, В.А. Егоров, К.С. Севостьянова, Я.В. Новикова, М.Л. Филиппенко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 95-100.
61. Хрипун, А.И. Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями / А.И. Хрипун, С.Н. Шурыгин, А.Б. Миронков // *Хирургия*. – 2010. – № 12. – С. 4-8.
62. Чуриков, Д.А., Кириенко, А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен / Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко. – М: Литтерра 2008. – 98 с.
63. Шевченко, Ю.Л., Стойко, Ю.М. Основы клинической флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ЗАО «Шико», 2013. – 336 с.
64. Шкала Carini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого

- риска / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, И.И. Счастливцев, Л.А. Лаберко // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2014. – № 12. – С. 16-23.
65. Экспериментальный венозный тромбоз как модель состояния эндотелиальной дисфункции и возможности ее использования в экспериментальной фармакологии / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.Н. Новиков // Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А.Никулина. – Рязань, 2013. – 241 с. – С. 65-68.
66. Явелов, И.С. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 1) / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2009. – № 2 (3). – С. 30-47.
67. Явелов, И.С. Венозный тромбоз и тромбоэмболия лёгочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 2) / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2010. – № 1 (4). – С. 55-86.
68. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @ RISTOS project / G. Agnelli, G. Bolis, L. Capussotti, R.M. Scarpa, F. Tonelli, E. Bonizzoni, [et al.] // Annals of surgery. – 2006. – Vol. 243(1). – P. 89.
69. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke / R. Dumas, F. Woitinas, M. Kutnowski [et al.] // Age Ageing. – 1994. – Vol. 23. – P. 512-516.
70. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest / B.J. Broderick, D.E. O'Briain, P.P. Breen, S.R. Kearns, G. O'laighin // MedEngPhys. – 2010. – Vol. 32(4). – P. 349-355.
71. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method / V. Bahl, H.M. Hu, P.K. Henke, T.W. Wakefield, D.A.Jr. Campbell, J.A. Caprini // Ann Surg. – 2010. – Vol. 251(2). – P. 344-350.

72. Abildgaard, U. Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis / U. Abildgaard // *ScandJ Clin Lab Invest.* – 1968. – Vol. 21. – P. 89-91.
73. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement / P.F. Leyvraz [et al.] // *N Engl J Med.* – 1983. – Vol. 309(16). – P. 954-958.
74. Agnelli, G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients / G. Agnelli // *Circulation.* – 2004. – Vol. 14. – № 110(24 Suppl 1). – P. IV4-12.
75. Agu, O. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism / O. Agu, G. Hamilton, D. Baker // *Br J Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 992-1004.
76. Al-Otair, H.A. Venous thromboembolism in a medical intensive care unit. The effect of implementing clinical practice guidelines / H.A. Al-Otair, S.M. Khurshid, A.H. Alzeer // *Saudi Med J.* – 2012. – Vol. 33(1). – P. 55-60.
77. Amarigiri, S.V., Lees, T.A. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis / S.V. Amarigiri, T.A. Lees // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – CD001484.
78. Anglen, J.O., Bagby, C., George, R. A randomized comparison of sequential-gradient calf compression with intermittent plantar compression for prevention of venous thrombosis in orthopedic trauma patients: preliminary results / J.O. Anglen, C. Bagby, R. George // *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* – 1998. – Vol. 27(1). – P. 53-58.
79. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration / L. Andersson, T. Barrowcliffe, E. Holmer [et al.] // *Thromb Res.* – 1976. – Vol. 9. – P. 575-583.
80. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism: a randomized trial in patients undergoing knee surgery / M.N. Levine, M. Gent, J. Hirsh [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 851-856.

81. Ashby, E.C. Posture, blood velocity in common femoral vein, and prophylaxis of venous thromboembolism / E.C. Ashby, N.S. Ashford, M.J. Campbell // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345(8947). – P. 419-421.
82. Assesment of venous thromboembolism risk and the benefit of thromboprophylaxis in medical patient / A.T. Cohen, R. Alikhan, S. Arcelus [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94. – P. 750-759.
83. Beguin, S. The mode of action of heparin in plasma / S. Beguin, T. Lindhout, H. Hemker // *Thromb Haemost.* – 1988. – Vol. 60. – P. 457-462.
84. Bergqvist, D., Hallbook, T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin / D. Bergqvist, T. Hallbook // *World J Surg.* – 1980. – Vol. 4. – P. 239-243.
85. Beyth, R.J. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis / R.J. Beyth, A.M. Cohen, C.S. Landefeld // *Arch Intern Med.* – 1995. – Vol. 155(10). – P. 1031-1037.
86. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide / J. Herbert [et al.] // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 4197-4205.
87. Bjornsson, T. Heparin kinetics determined by three assay methods / T. Bjornsson, B. Wolfram, B. Kitchell // *Clin Pharmacol Ther.* – 1982. – Vol. 31. – P. 104-113.
88. Blajchman, M. Effects of unfractionated heparin, dermatan sulfate and low molecular weight heparin on vessel wall permeability in rabbits / M. Blajchman, E. Young, F. Ofori // *Ann NY Acad Sci.* – 1989. – Vol. 556. – P. 245-254.
89. Blood-flow augmentation of intermittent pneumatic compression systems used for prevention of deep vein thrombosis prior to surgery / E. Flam, S. Berry, A. Coyle [et al.] // *Am J Surg.* – 1996. – Vol. 171. – P. 312-315
90. Borow, M. Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of treatment / M. Borow, H. Goldson // *Am J Surg.* – 1981. – Vol. 141(2). – P. 245-251.
91. Brisman, R. Dextran prophylaxis in surgery / R. Brisman, L.C. Parks, J.A. Jr. Haller // *Ann Surg.* – 1971. – Vol. 174(1). – P. 137-141.

92. Browse, N.L., Negus, D. Prevention of postoperative leg vein thrombosis by electrical muscle stimulation:an evaluation with 125I-labelled fibrinogen / N.L. Browse, D. Negus // *Br Med J.* – 1970. – Vol. 3. – P. 615-618.
93. Butson, A.R. Intermittent pneumatic calf compressionfor prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery / A.R. Butson // *Am J Surg.* – 1981. – Vol. 142. – P. 525-527.
94. Cade, J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism / J.F. Cade // *Crit Care Med.* – 1982. – Vol. 10. – P. 448-450.
95. Caprini, J.A. Individual risk assessment is the best strategy for thromboembolic prophylaxis / J.A. Caprini // *Dis Mon.* – 2010. – Vol. 56(10). – P. 552-559.
96. Caprini, J.A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis / J.A. Caprini // *Curr Opin Pulm Med.* – 2010. – Vol. 16(5). – P. 448-452.
97. Caprini, J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care / J.A. Caprini // *Dis Mon.* – 2005. – Vol. 51. – P. 70-78.
98. Carter, C.J. The natural history and epidemiology of venous thrombosis / C.J. Carter // *Prog Cardiovasc Dis.* – 1994. – Vol. 36. – P. 423-438.
99. Cerrato, D. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients / D. Cerrato, C. Ariano, F. Fiacchino // *J Neurosurg.* – 1978. – Vol. 49. – P. 378-381.
100. Chopard P. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis / P. Chopard, D. Spirk, H. Bounameaux // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 915 -916.
101. Clagett, G.P., Reisch, J.S. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients / G.P. Clagett, J.S. Reisch // *Results of meta-analysis. Ann Surg.* – 1988. – Vol. 208. – P. 227-240.
102. Clark, C., Cotton L.T. Blood-flow in deep veins of leg. Recording technique and evaluation of methods to increase flow during operation / C. Clark , L.T. Cotton // *BrJSurg.* – 1968. – Vol. 55(3). – P. 211-214.
103. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry / J.I. Arcelus, M. Monreal,

- J.A. Caprini, J.G. Guisado, M.J. Soto, M.J. Núñez, J.C. Álvarez // *Thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 99(3). – P. 546-551.
104. Clowes, A., Karnovsky, M. Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries / A. Clowes, M. Karnovsky // *Nature*. – 1977. – Vol. 265. – P. 625-626.
105. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis / F. Lindberg [et al.] // *Surg Endosc*. – 2000. – Vol. 14(9). – P. 858-861.
106. Colditz, G.A. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials / G.A. Colditz, R.L. Tuden, G. Oster // *Lancet*. – 1986. – Vol. 2(8499). – P. 143-146.
107. Coleridge-Smith, P.D. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf / P.D. Coleridge-Smith, J.H. Hasty, J.H. Scurr // *Br J Surg*. – 1991. – Vol. 78. – P. 724-726.
108. Collaboration, C.T. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial / C.T. Collaboration // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382(9891). – P. 516-524.
109. Collaboration, C.T. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial / C.T. Collaboration // *Annals of internal medicine*. – Vol. 2010. – Vol. 153(9). – P. 553.
110. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients / S.K. Kakkos [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – 8 Oct. – CD005258/
111. Comerota, A.J. Intermittent pneumatic compression for DVT prophylaxis / A.J. Comerota // *Supplement to Endovascular Today*. – 2011. – Oct. – P. 3-5.
112. Comerota, A.J. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? / A.J. Comerota, M.L. Katz, J.V. White // *Am J Surg*. – 1992. – Vol. 164(3). – P. 265-268.

113. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and lowmolecular- weight heparin for acute treatment of venousthromboembolism / C. Kearon, J. Ginsberg, J. Julian [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 935-942.
114. Comparison of three intermittent pneumatic compression systems in patients with varicose veins: a hemodynamic study / M. Griffin, S.K. Kakkos, G. Geroulakos, A.N. Nicolaides // Int Angiol. – 2007. – Vol. 26(2). – P. 158-164.
115. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis / E. Cornwell, D. Chang, G. Velmahos, A. Jindal, D. Baker, J. Phillips, J. Bonar, K. Campbell // Am Surg. – 2002. – Vol. 68. – P. 470-473.
116. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis / R. Hull [et al.] // N Engl J Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 1109-1114.
117. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis / I.C. Gordon-Smith, L.P. Le Quesne, D.J. Grundy, J.F. Newcombe, F.J. Bramble // Lancet. – 1972. – Vol. 1(7761). – P. 1133-1135.
118. Coon, W.W. VTE: prevalence, risk factors, and prevention / W.W. Coon // Clin Chest Med. – 1984. – Vol. 5. – P. 391-401.
119. Cotton, L.T., Clark, C. Symposium on thrombosis: anatomical localization of venous thrombosis / L.T. Cotton, C. Clark // Ann R Coll Surg Engl. – 1965. – Vol. 36. – P. 214-224.
120. Covey, T.H. Low-dose heparin in postoperative patients: a prospective, coded study / T.H. Covey, L. Sherman, A.E. Baue // Arch Surg. – 1975. – Vol. 110. – P. 1021-1026.
121. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients / D. Cook [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364(14). – P. 1305-1314.
122. Dawes, J., Pepper, D. Catabolism of low-dose heparin in man / Dawes J, Pepper D. // Thromb Res. – 1979. – Vol. 14. – P. 845-860.

123. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology / M Cushman., A.W. Tsai, R.H. White, S.R. Heckbert, W.D. Rosamond, P. Enright, A.R. Folsom // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 117(1). – P. 19-25.
124. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients / G.J. Merli [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* – 1988. – Vol. 69(9). – P. 661-664.
125. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patient / P.P. Lin [et al.] // *J Surg Oncol.* – 1998. – Vol. 68(1). – P. 41-47.
126. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors / D. Cook, M. Crowther, M. Meade, C. Rabbat, L. Griffith, D. Schiff, W. Geerts, G. Guyatt // *CritCareMed.* – 2005. – Vol. 33(7). – P. 1565-1571.
127. Deep venous thrombosis prophylaxis by low molecular weight heparin in neurosurgical patients [abstract] / E. Melon [et al.] // *Anesthesiology.* – 1987. – Vol. 75. – P. 6-23.
128. Dejode, L.R. The influence of electrical stimulation of the leg during surgical operations on the subsequent development of deep-vein thrombosis / L.R. Dejode, M. Khurshid, W.W. Walther // *Br J Surg.* – 1973. – Vol. 60(1). – P. 31-32.
129. Do graduated compression stockings and pneumatic boots have an additive effect on the peak velocity of venous blood flow? / S.L. Keith [et al.] // *Arch Surg.* – 1992. – Vol. 127(6). – P. 727-730.
130. Doran, F.S. A simple way to combat the venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical operations / F.S. Doran, M. Drury, A. Sivyer // *Br J Surg.* – 1964. – Vol. 51. – P. 486-492.
131. Dose relation in the prevention of proximal vein thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in elective hip arthroplasty / M.R. Lassen [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2000. – Vol. 6(1). – P. 53-57.

132. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage / A. Boer, E. Voth, T. Henze, H.W. Prange // *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. – 1991. – Vol. 54. – P. 466-467.
133. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor Xa concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients / M.E. Droege, E.W. Mueller [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2014. – Vol. 76(2). – P. 450-456.
134. Effect of intermittent pneumatic leg compression for prevention of postoperative deep venous thrombosis with special reference to fibrinolytic activity / K. Inada [et al.] // *AmJSurg*. – 1988. – Vol. 165. – P. 602-605.
135. Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic compression / E. Salzman [et al.] // *Ann Surg*. – 1987. – Vol. 206. – P. 636-641.
136. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial / M. Dennis, G. Cranswick [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373(9679). – P. 1958-1965.
137. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment / ENOXACAN Study Group // *BrJSurg*. – 1997. – Vol. 84(8). – P.1099-1103.
138. Efficacy and safety of weightadjusted heparin prophylaxis for the prevention of acutevenous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis / R. Ikesaka [et al.] // *Thromb Res*. – 2014. – Vol. 133. – P. 682-687.
139. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. A double-blind, randomised trial / V.V. Kakkar [et al.] // *Lancet*. – 1972. – Vol. 2(7768). – P. 101-106.
140. Electrically induced short-lasting tetanus of the calf muscles for prevention of deep vein thrombosis / B. Lindström [et al.] // *Br J Surg*. – 1982. – Vol. 69(4). – P. 203-206.

141. Enhancing venous outflow in the lower limb with intermittent pneumatic compression: a comparative haemodynamic analysis on the effect of foot vs. calf vs. foot and calf compression / K.T. Delis, G. Slimani, H.M. Hafez [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2000. – Vol. 19. – P. 250-260.
142. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of VTE after elective neurosurgery / G. Agnelli, , F. Piovella, P. Buoncristiani [et al.] // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 80-85
143. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism / Jr. Anderson, M. Zayaruzny, J.A. Heit, D. Fidan, A.T. Cohen F.A. // *Am J Hematol.* – 2007. – Vol. 82(9). – P. 777-782.
144. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141(2 Suppl). – P. 7 - 46.
145. Fearnley, G.R. Mode of action of phenformin plus ethyloestrenol on fibrinolysis / G.R. Fearnley, R. Chakrabarti, J.F. Evans // *Lancet.* – 1971. – Vol. 1(7702). – P. 723-725.
146. Fibrinolytic activator in the endothelium of the veins of the lower limb / A.N. Nicolaides [et al.] // *BrJSurg.* – 1976. – Vol. 63(11). – P. 881-884.
147. Fordyce, M.J., Ling, R.S. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement / M.J. Fordyce, R.S. Ling // *J Bone Joint Surg Br.* – 1992. – Vol. 74. – P. 45-49.
148. Friedman, Y., Arsenis, C. Studies on the heparin sulphamidase activity from rat spleen: intracellular distribution and characterization of the enzyme / Y. Friedman, C. Arsenis // *Biochem J.* – 1974. – Vol. 139. – P. 699-708.
149. Froimson, M.I. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device / M.I. Froimson, T.G. Murray, A.F. Fazekas // *J Arthroplasty.* – 2009. – Vol. 24(2). – P. 310-316.
150. Gardner, A.M.N., Fox, R.H. The venous footpump: influence on tissue perfusion and prevention of venous thrombosis / A.M.N. Gardner, R.H. Fox // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – Vol. 51. – P. 1173-1178.

151. Gibbs, N.M. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest / N.M. Gibbs // *BrJSurg.* – 1957. – Vol. 45. – P. 209-236.
152. Goldhaber, S.Z. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) / S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. de Rosa // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353(9162). – P. 1386-1389.
153. Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement / A.C. Hui [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 1996. – Vol. 78. – P. 550-554.
154. Grady, D. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study / D. Grady, N.K. Wenger, D. Herrington // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 689-696.
155. Haemodynamic study examining the response of venous blood flow to electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in patients with chronic venous disease / M. Clarke Moloney, G.M. Lyons, P. Breen, P.E. Burke, P.A. Grace // *EurJVascEndovascSurg.* – 2006. – Vol. 31. – P. 300-305.
156. Harenberg, J. Pharmacology of low molecular weight heparins / J. Harenberg // *Semin Thromb Hemost.* – 1990. – Vol. 16. – P.12-18.
157. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons / M.J. Callam, C.V. Ruckley, J.J. Dale, D.R. Harper // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1987. – Vol. 295(6610). – P. 1382.
158. Heiden. D. Impairment by heparin of primary haemostasis and platelet (14C)5-hydroxytryptamine release / D. Heiden [et al.] // *Br J Haematol.* – 1977. – Vol. 36. – P. 427-436.
159. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management / J.A. Heit // *J Thromb Thrombolysis.* – 2006. – Vol. 21(1). – P. 23-29.

160. Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect / F. Fernandez, P. Nguyen, J. Van Ryn [et al.] // *Thromb Res.* – 1986. – Vol. 43. – P. 491-495.
161. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice / R.W. Colman [et al. eds.]. – 3rd ed. – JB Lippincott. Philadelphia, PA, 1994. – P. 1331-1345.
162. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism / J. Hirsh [et al.] // *Circulation.* – 1976. – Vol. 53. – P. 691-695.
163. High-pressure, rapid-inflation pneumatic compression improves venous hemodynamics in healthy volunteers and patients who are post-thrombotic / M.D. Malone [et al.] // *J Vasc Surg.* – 1999. – Vol. 29. – P. 593-599.
164. Hirsch, D.R. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care / D.R. Hirsch [et al.] // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 335-337.
165. Holford, C.P. Graded compression for preventing deep venous thrombosis / C.P. Holford // *BrMedJ.* – 1976. – Vol. 2(6042). – P. 969-970.
166. Hooker, J.A. Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty / J.A. Hooker [et al.] // *J Bone Joint Surg Am.* – 1999. – Vol. 81(5). – P. 690-696.
167. Incidence and mortality of venous thrombosis: a populationbased study / I.A. Naess [er al.] // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5(4). – P. 692-699.
168. Inhibition of tissue factor pathway during intermittent pneumatic compression: A possible mechanism for antithrombotic effect / V.D. Chouhan, A.J. Comerota, L. Sun, R. Harada, J.P. Gaughan, A.K. Rao // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1999. – Vol. 19(11). – P. 2812-2817.
169. Inhibition of vascular smooth muscle cell growth by endothelial cell-derived heparin: possible role of a platelet endoglycosidase / J Castellot., L. Favreau, M. Karnovsky [et al.] // *J Biol Chem.* – 1982. – Vol. 257. – P. 11256-11260.
170. Isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis: should these patients receive therapeutic anticoagulation? / T.B. Lautz [et al.] // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251(4). – P. 735-742.

171. Jamieson, R. The effect of graduated compression stockings on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period / R. Jamieson [et al.] // *BJOG*. – 2007. – Vol.114(10). – P. 1292-1294.
172. Janssen, T.W., Hopman, M.T. Blood flow response to electrically induced twitch and tetanic lower-limb muscle contractions / T.W. Janssen, M.T. Hopman // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2003. – Vol. 84(7). – P. 982-987.
173. Jeffery, P.C., Nicolaidis, A.N. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis / P.C. Jeffery, A.N. Nicolaidis // *Br J Surg*. – 1990. – Vol. 77. – P. 380-383.
174. Joffe, S. Drug prevention of postoperative deep vein thrombosis: a comparative study of calcium heparinate and sodium pentosan polysulfate / S. Joffe // *Arch Surg*. – 1976. – Vol. 111. – P. 37-40.
175. Johnson, E., Mulloy, B. The molecular weight range of commercial heparin preparations / E. Johnson, B. Mulloy // *Carbohydr Res*. – 1976. – Vol. 51. – P. 119-127.
176. Kaempffe, F.A. Intermittent pneumatic compression versus coumadin. Prevention of deep vein thrombosis in lower-extremity total joint arthroplasty / F.A. Kaempffe [et al.] // *Clin Orthop Relat Res*. – 1991. – Vol. 269. – P. 89-97.
177. Kakkar, V.V. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial / V.V. Kakkar // *Lancet*. – 1975. – Vol. 2(7924). – P. 45-51.
178. Kapoor, M. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill / M. Kapoor [et al.] // *CritCareMed*. – 1999. – Vol. 27(Suppl). – P. A69.
179. Kemble, J.V. The effect of surgical operation on leg venous flow measured with radioactive hippuran / J.V. Kemble // *Postgrad Med J*. – 1971. – Vol. 47(554). – P. 773-776.
180. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans / C. de Swart, B. Nijmeyer, J. Roelofs [et al.] // *Blood*. – 1982. – Vol. 60. – P. 1251-1258.

181. Lam, L. Separation of active and inactive forms of heparin / L. Lam [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1976. – Vol. 69. – P. 570-577.
182. Larson, C.M. Thromboembolism after total knee arthroplasty: intermittent pneumatic compression and aspirin prophylaxis / C.M. Larson [et al.] // *J South Orthop Assoc.* – 2001. – Vol. 10(3). – P. 155-163.
183. Leali, A., Fetto, J., Moroz, A. Prevention of thromboembolic disease after non-cemented hip arthroplasty. A multimodal approach / A. Leali, J. Fetto, A. Moroz // *Acta Orthop Belg.* – 2002. – Vol. 68(2). – P. 128-134.
184. Lord, R.S., Hamilton, D. Graduated compression stockings (20-30 mmHg) do not compress leg veins in the standing position / R.S. Lord, D. Hamilton // *ANZ J Surg.* – 2004. – Vol. 74(7). – P. 581-585.
185. Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis / V.V. Kakkar [et al.] // *Lancet.* – 1971. – Vol. 2(7726). – P. 669-671.
186. Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery / R.M. Ballard, P.J. Bradley-Watson, F.D. Johnstone, A. Kenney, T.G. McCarthy // *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* – 1973. – Vol. 80(5). – P. 469-472.
187. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery / K. Kopenhagen [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1992. – Vol. 67. – P. 627-630.
188. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients / D. Bergqvist, U.S. Burmark, P.A. Flordal [et al.] // *Br J Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 496-501.
189. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis / S.Z. Goldhaber, K. Dunn, M. Gerhard-Herman, J.K. Park, P.M. Black // *Chest.* – 2002. – Vol. 122(6). – P. 1933-1937.
190. Lu, W.J., Yu, N.S., Lin, Z.X. Prevention of postoperative deep venous thrombosis in lower limb after operation by intermittent pneumatic compression / W.J. Lu, N.S. Yu, Z.X. Lin // *Chinese journal of reparative and reconstructive surgery.* – 2000. – Vol. 14. – Issue. 3. – P. 129-131.

191. Ludbrook, J., Loughlin, J. Regulation of volume in postarteriolar vessels of the lower limb / J. Ludbrook, J. Loughlin // *AmHeartJ.* – 1964. – Vol. 67. – P. 493-507.
192. Lyons, G.M. The effect of electrical stimulation of the calf muscle and compression stocking on venous blood flow velocity / G.M. Lyons, G.E. Leane, P.A. Grace // *EurJVascEndovascSurg.* – 2002. – Vol.23(6). – P. 564-566.
193. Macdonald, P.S. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis / Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. // *J Vasc Surg.* – 2003. – Vol. 37(3). – P. 523-527.
194. Macklon, N.S., Greer, I.A. Technical note: compression stockings and posture: a comparative study of their effects on the proximal deep veins of the leg at rest / N.S. Macklon, I.A. Greer // *Br J Radiol.* – 1995. – Vol. 68. – P. 515-518.
195. Mahadoo, J. Vascular sequestration of heparin / J. Mahadoo, L. Hiebert, L. Jaques // *Thromb Res.* – 1977. – Vol. 12. – P. 79-90.
196. Makin, G.S. The effect of surgical operation on the velocity of venous return from the legs / G.S. Makin // *J Surg Res.* – 1970. – Vol. 10(11). – P. 513-518.
197. Mammen, E.F. Pathogenesis of venous thrombosis / E.F. Mammen // *Chest.* – 1992. – Vol. 102 (6 Suppl). – P. 640-644.
198. Marik, P.E. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients / P.E. Marik, L. Andrews, B. Maini // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 661-664.
199. McAllister, B., Demis, D. Heparin metabolism: isolation and characterization of uroheparin / B. McAllister, D. Demis // *Nature.* – 1966. – Vol. 212. – P. 293-294.
200. McLean, J. The thromboplastic action of cephalin / J. McLean // *Am J Physiol.* – 1916. – Vol. 41. – P. 250-257.
201. McLeod, R.S. Subcutaneous heparin versus lowmolecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial / R.S. McLeod, W.H. Geerts, K.W. Sniderman // *AnnSurg.* – 2001. – Vol. 233(3). – P. 438-444.

202. Mechanical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in surgical patients: a prospective trial evaluating compliance / H.M. Bockheim, K.J. McAllen, R. Baker, J.F. Barletta // *JCritCare.* – 2009. – Vol. 24(2). – P. 192-196.
203. Mellbring, G. VTE after cerebral infarction and the prophylactic effect of dextran 40 / G Mellbring., T. Strand, S. Eriksson // *Acta Med Scand.* – 1986. – Vol. 220. – P. 425-429.
204. Mellbring, G., Palmer, K. Prophylaxis of deep vein thrombosis after major abdominal surgery / G. Mellbring, K. Palmer // *ActaChirScand.* – 1986. – Vol. 152. – P. 597-600.
205. Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma / E. Ginzburg, S.M. Cohn, J. Lopez, J. Jackowski, M. Brown, S.M Hameed. // *Br J Surg.* – 2003. – Vol. 90(11). – P.1338-1344.
206. Morris, J.K., Fincham, B.M. Intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty / J.K. Morris, B.M. Fincham // *Orthopedics.* – 2012. – Vol. 35(12). – P. e1716-1721.
207. Morris, R.J. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis // J.K. Morris // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 239. – P. 162-171.
208. Mühe, E. Intermittent sequential high-pressure compression of the leg. A new method of preventing deep vein thrombosis / E. Mühe // *Am J Surg.* – 1984. – Vol. 147(6). – P. 781-785.
209. Muscedere, J.G. Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care unit / J.G. Muscedere, D.K. Heyland, D. Cook // *JCritCare.* – 2007. – Vol. 22(4). – P. 285-289.
210. Nicolaidis, A.N. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis / A.N. Nicolaidis [et al.] // *Surgery.* – 1980. – Vol. 87. – P. 69-76.
211. Nicolaidis, A.N. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep

- venous thrombosis / A.N. Nicolaides [et al.] // *Surgery*. – 1983. – Vol. 94. – P. 21-25.
212. Nicolaides, A.N. Optimal Electrical Stimulus for Prevention of Deep Vein / A.N. Nicolaides [et al.] // *Thrombosis British Medical Journal*. – 1972. – Vol. 3. – P. 756-758.
213. Nicolaides, A.N. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study / A.N. Nicolaides [et al.] // *Br J Radiol*. – 1971. – Vol. 44(525). – P. 653-663.
214. Nicolaides, A.N. Venous stasis and deep-vein thrombosis / A.N. Nicolaides [et al.] // *Br J Surg*. – 1972. – Vol. 59(9). – P. 713-717.
215. Norgren, L. The effect of graduated elastic compression stockings on femoral blood flow velocity during late pregnancy / L. Norgren [et al.] // *Vasa*. – 1995. – Vol. 24(3). – P. 282-285.
216. Nurmohamed, M.T. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of VTE in neurosurgery / M.T. Nurmohamed [et al.] // *Thromb Haemost*. – 1996. – Vol. 75. – P. 233-238.
217. O'Brien, J.R. Two in-vivo studies comparing high and low aspirin dosage / J.R. O'Brien [et al.] // *Lancet*. – 1971. – Vol. 1(7695). – P. 399-400.
218. Ockelford, P. Comparison of the in vivo hemorrhagic and antithrombotic effects of a low antithrombin III affinity heparin fraction / *Thromb Res*. – 1982. – Vol. 27. – P. 679-690.
219. Ofosu, F. The inhibition of thrombindependent feedback reactions is critical to the expression of anticoagulant effects of heparin / F. Ofosu [et al.] // *Biochem J*. – 1987. – Vol. 243. – P. 579-588.
220. Ofosu, F. Unfractionated heparin inhibits thrombincatalyzed amplification reactions of coagulation more efficiently than those catalyzed by factor Xa / F. Ofosu // *Biochem J*. – 1989. – Vol. 257. – P. 143-150.
221. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale / E. Oger // *Thromb Haemost*. – 2000. – Vol. 83. – P. 657-660.

222. Ohgi, S. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis / S. Ohgi [et al.] // *Angiology*. – 1998. – Vol. 49(9). – P. 759-764.
223. Olsson, P. The elimination from plasma of intravenous heparin: an experimental study on dogs and humans / P. Olsson [et al.] // *Acta Med Scand*. – 1963. – Vol. 173. – P. 619-630.
224. Operative venodilation: a previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis / Comerota AJ, Stewart GJ, Alburger PD, Smalley K, White JV. // *Surgery*. – 1989. – Vol. 106(2). – P. 301-308.
225. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison / A. Gallus, J. Cade, P. Ockelford [et al.] // *Thromb Haemost*. – 1993. – Vol.70. – P. 562-567.
226. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. Hirsh [et al.] // *Chest*. -2008. – Vol. 133(6 Suppl). – P. 141S-159S.
227. Partsch, H. The use of pressure change on standing as a surrogate measure of the stiffness of a compression bandage / H. Partsch [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2005. – Vol. 30. – P. 415-421.
228. Pedersen, B. Thromboembolic prophylaxis with dihydroergotamine-heparin in abdominal surgery: a controlled, randomized study / B. Pedersen [et al.] // *Am J Surg*. – 1983. – Vol. 145. – P. 788-790.
229. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial / D.L. Clarke-Pearson, W.T. Creasman, R.E. Coleman [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 1984. – Vol. 18. – P. 226- 232.
230. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke / M. Naccarato, F. Chiodo Grandi, M. Dennis, P.A. Sandercock // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Vol. 4. – CD001922.
231. Pidala, M.J. A prospective study on intermittent pneumatic compression in the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or total knee

- replacement / M.J. Pidala [et al.] // *Surg Gynecol Obstet.* – 1992. – Vol. 175(1). – P. 47-51.
232. Pini, M. Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis: a randomized clinical trial / M. Pini [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1990. – Vol. 64. – P. 222-226.
233. Pitto, R.P. Foot pumps without graduated compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis in total joint replacement: efficacy, safety and patient compliance. A comparative, prospective clinical trial / R.P. Pitto [et al.] // *Int Orthop.* – 2008. – Vol. 32(3). – P. 331-336.
234. Pneumatic compression of the calf and postoperative deep-vein thrombosis / W.B. Clark, A.B. MacGregor, R.J. Prescott, C.V. Ruckley // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2(7871). – P. 5-7.
235. Pneumatic compression or aspirin prophylaxis against thromboembolism in total hip arthroplasty / P.F. Lachiewicz, J.A. Klein, J.B. Jr. Holleman, S. Kelley // *J South Orthop Assoc.* – 1996. – Vol. 5(4). – P. 272-280.
236. Porteous, M.J. Thigh length versus knee length stockings in the prevention of deep vein thrombosis / M.J. Porteous [et al.] // *Br J Surg.* – 1989. – Vol. 76. – P. 296-297.
237. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis / R.P. Merkow [et al.] // *Annals of surgery.* – 2011. – Vol. 254(1). – P. 131-137.
238. Post-operative thromboembolism in neurosurgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to lowdose heparin / S. Boström, E. Holmgren, O. Jonsson, S Lindberg., B. Lindström, I. Winsö, B. Zachrisson // *Acta Neurochir (Wien).* – 1986. – Vol. 80(3-4). – P. 83-89.
239. Prandoni P. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose lowmolecular- weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism / P. [et al.] // *Prandoni Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1077-1083.

240. Prediction and prophylaxis of postoperative thromboembolism--a comparison between peroperative calf muscle stimulation with groups of impulses and dextran 40 / B. Lindström [et al.] // *BrJSurg.* – 1982. – Vol. 69(11). – P. 633-637.
241. Prevention and treatment of venous throboembolism: International Consensus Statement / A.N. Nicolaides [et al.] // *International Angiology.* – 2013. – Vol. 32(2). – P. 111-260.
242. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf / N.H. Hills [et al.] // *Br Med J.* – 1972. – Vol. 1. – P. 131-135.
243. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial / V.V. Kakkar [et al.] // *Lancet.* – 1975. – Vol. 2(7924). – P. 45-51.
244. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients: a randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216) / A. Marassi [et al] // *IntSurg.* – 1993. – Vol. 78. – P. 166-170.
245. Prevention of postoperative VTE by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy / D.L. Clarke-Pearson, , I.S. Synan, W.M. Hinshaw [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1984. – Vol. 63. – P. 92-98.
246. Prevention of pulmonary embolism by a foot sole pump / H. Asano, M. Matsubara, K. Suzuki [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 2001. – Vol. 83. – P. 1130-1132.
247. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis / J.F. Collen, J.L. Jackson, A.F. Shorr, L.K. Moores // *Chest.* – 2008. – Vol. 134(2). – P. 237-249.
248. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage / K. Lacut [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65(6). – P. 865-869.
249. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin / Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M. // *JAMA.* – 1976. – Vol. 235(18). – P. 1980-1982.

250. Prins, M.H. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients / M.H. Prins [et al.] // *Haemostasis*. – 1989. – Vol. 19. – P. 245-250.
251. Proctor, M.C. Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection / M.C. Proctor [et al.] // *JVascSurg*. – 2001. – Vol. 34. – P. 459-464.
252. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in lowrisk patients (Zürich study) / U.K. Franzeck, I. Schalch, K.A. Jäger, E. Schneider, J. Grimm, A. Bollinger // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93(1). – P. 74-79.
253. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery / R. Collins, A. Scrimgeour, S. Yusuf [et al.] // *N Engl J Med*. – 1988. – Vol. 318. – P. 1162–1173.
254. Reed, B. The physiology of neuromuscular electrical stimulation / B. Reed [et al.] // *Pediatr Phys Ther*. – 1997. – Vol. 9. – P. 96-102.
255. Renney, J.T. The prevention of postoperative deepvein thrombosis, comparing dextran-70 and intensive physiotherapy / J.T. Renney [et al.] // *Br J Surg*. – 1970. – Vol. 57(5). – P. 388-389.
256. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man / J.E. Dalen, J.S. Banas, H.L. Brooks [et al.] // *N Engl J Med*. – 1969. – Vol. 280. – P. 1194-1199.
257. Ricci, M.A. Hemodynamic evaluation of foot venous compression devices / M.A. Ricci [et al.] // *J Vasc Surg*. – 1997. – Vol. 26. – P. 803-808.
258. Ridel, M. Long-term follow-up patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data / M. Ridel [et al.] // *Chest*. – 1982. – Vol. 81. – P. 151-158.
259. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients / G.D. Lowe [et al.] // *Br Med J*. – 1992. – Vol. 305. – P. 567-574.

260. Roberts, V.C. The effect of intermittently applied external pressure on the haemodynamics of the lower limb in man / V.C. Roberts [et al.] // *Br J Surg.* – 1972. – Vol. 59(3). – P. 223-226.
261. Roberts, V.C., Cotton, L.T. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease / V.C. Roberts, L.T. Cotton // *BrMedJ.* – 1974. – Vol. 1. – P. 358–360.
262. Roderick, P. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis / P. Roderick [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2005. – Vol. 9(49). – P. 1-78.
263. Rogers, S.O. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery study / S.O. Rogers [et al.] // *Am Coll Surg.* – 2007. – Vol. 204. – P. 1211-1221.
264. Rosenberg, I.L. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial / I.L. Rosenberg [et al.] // *BrMedJ.* – 1975. – Vol. 1(5959). – P. 649-651.
265. Rosenberg, R., Bauer, K. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism / R. Rosenberg, K. Bauer. – 3rd ed. – Philadelphia, PA: Lippincott, 1994. – P. 1217-1221.
266. Rosenberg, R., Lam, L. Correlation between structure and function of heparin / R. Rosenberg [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1979. – Vol. 76. – P. 1218-1222.
267. Rosendaal, F.R. Risk factors for venous thrombotic disease / F.R. Rosendaal // *Thromb Haemost.* – 1999. – Vol. 82. – P. 610-619.
268. Rosendaal, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease / F.R. Rosendaal // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1167-1173.

269. Rosengarten, D.S. The failure of compression stockings (Tubigrip) to prevent deep venous thrombosis after operation / D.S. Rosengarten [et al.] // *Br J Surg.* – 1970. – Vol. 57(4). – P. 296-299.
270. Sabri S. The effects of intermittently applied external pressure on the haemodynamics of the hind-limb in greyhound dogs / S. Sabri [et al.] // *Br J Surg.* – 1972. – Vol. 59(3). – P. 219-222.
271. Sabri, S. Prevention of early postoperative deep vein thrombosis by intermittent compression of the leg during surgery / S. Sabri [et al.] // *Br Med J.* – 1971. – Vol. 4(5784). – P. 394-396.
272. Sabri, S. Prevention of early postoperative deep vein thrombosis by passive exercise of leg during surgery / S. Sabri [et al.] // *Br Med J.* – 1971. – Vol. 3(5766). – P. 82-83.
273. Sachdeva, A. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis / A. Sachdeva [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 7. – CD001484.
274. Sajid, M.S. Knee versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis: a systematic review / M.S. Sajid [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2006. – Vol. 32(6). – P. 730-736.
275. Sales, C.M. Management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis / C.M. Sales [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2010. – Vol. 52(5). – P. 1251-1254.
276. Salzman, E. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation / E. Salzman [et al.] // *J Clin Invest.* – 1980. – Vol. 65. – P. 64-73.
277. Samama, M.M. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group / M.M. Samama [et al.] // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 793-800.
278. Samama, M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study / M.M. Samama [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2000. – Vol. 160(22). – P. 3415-3420.

279. Samama, M.M. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice: the SIRIUS study / M.M. Samama [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1993. – Vol. 69. – P. 763.
280. Santori, F.S. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement: comparison of heparin and foot impulse pump / F.S. Santori [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 1994. – Vol. 76. – P. 579-583.
281. Sasahara, A.A. Pulmonary thromboembolism. Diagnosis and treatment / A.A. Sasahara [et al.] // *JAMA.* – 1983. – Vol. 249(21). – P. 2945- 2950.
282. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies / F. Fourrier, C. Chopin, J. Goudeband, S. Hendrycx, C. Caron, A. Rime, A. Marey, P. Lestavel // *Chest.* – 1992. – Vol. 101(3). – P. 816-823.
283. Serial changes in hemostasis after intracranial surgery / Y. Fujii, R. Tanaka, S. Takeuchi, T. Koike, T. Minakawa, O. Sasaki // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 35(1). – P. 26-33.
284. Sevitt, S., Gallagher, N.G. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. A trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur / S. Sevitt, N.G. Gallagher // *Lancet.* – 1959. – Vol. 2(7110). – P. 981-989.
285. Sharnoff, J.G. Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism / J.G. Sharnoff // *Surg Gynecol Obstet.* – 1966. – Vol. 123(2). – P. 303-307.
286. Shaughnessy, S. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from the fetal rat calvaria / S. Shaughnessy [et al.] // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 1368-1373.
287. Should knee-length replace thighlength graduated compression stockings in the prevention of deep-vein thrombosis? / M.F. Hameed [et al.] // *S Afr J Surg.* – 2002. – Vol. 40. – P.15-16.
288. Sigel, B. Compression of the deep venous system of the lower leg during inactive recumbency / B. Sigel [et al.] // *Arch Surg.* – 1973. – Vol. 106(1). – P. 38-43.

289. Sigel, B. Type of compression for reducing venous stasis. A study of lower extremities during inactive recumbency / B. Sigel [et al.] // Arch Surg. – 1975. – Vol. 110(2). – P. 171-175.
290. Silverstein, M.D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study / M.D. Silverstein [et al.] // ArchInternMed. – 1998. – Vol. 158(6). – P. 585-593.
291. Skillman, J.J. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots / J.J. Skillman [et al.] // Surgery. – 1978. – Vol. 83. – P. 354-358.
292. Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery / A.N. Nicolaides [et al.] // Lancet. – 1972. – Vol. 2(7783). – P. 890-893.
293. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis / Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, Minden JH, Hudecki SM. // N Engl J Med. – 1973. – Vol. 288(11). – P. 545-551.
294. Smith, L.A. Circulation time from foot to carotid sinus and from arm to carotid sinus of man; effects of operation and of administration of thyroid gland; postoperative phlebitis and pulmonary embolism / L.A. Smith [et al.] // Arch. Surg. – 1940. – Vol. 41. – P. 1377.
295. Smoking and abdominal obesity. Risk factors for VTE among middle-aged men: “The Study of Men Born in 1913” / P.-O. Hansson [et al.] // Arch Intern Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 1886-1890.
296. Sobel, M. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo / M. Sobel [et al.] // J Clin Invest. – 1991. – Vol. 87. – P. 1787-1793.
297. Sobieraj-Teague, M. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients / M. Sobieraj-Teague [et al.] // J Thromb Haemost. – 2012. – Vol. 10(2). – P. 229-235.

298. Sonographic diagnosis of thrombosis of the calf muscle veins and the risk of pulmonary embolism / A. Hollerweger [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2000. – Vol. 21(2). – P. 66-72.
299. Spain, D.A. Comparison of sequential compression devices and foot pumps for prophylaxis of deep venous thrombosis in high-risk trauma patients / D.A. Spain [et al.] // *Am Surg.* – 1998. – Vol. 64. – P. 522-525.
300. Stannard, J.P. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus / J.P. Stannard [et al.] // *Am J Orthop.* – 1996. – Vol. 25. – P. 127-134.
301. Stanton, J.R. The acceleration of linear flow in the deep veins of the lower extremity of man by local compression / J.R. Stanton [et al.] // *J Clin Invest.* – 1949. – Vol. 28(3). – P. 553-558.
302. Stein, P.D. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients / P.D. Stein [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95(12). – P. 1525-1526.
303. Stewart, G.J. Products of tissue injury. Their induction of venous endothelial damage and blood cell adhesion in the dog / G.J. Stewart [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 1980. – Vol. 104(8). – P. 409-413.
304. Strand, L. Small heparin doses as prophylaxis against deep-vein thrombosis in major surgery / L. Strand [et al.] // *Acta Chir Scand.* – 1975. – Vol. 141. – P. 624-627.
305. Structure of the antithrombin-binding site of heparin / U. Lindahl [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1979. – Vol. 76. – P. 3198-3202.
306. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients / C. Schulman [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8(1). – P. 202-204.

307. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis / D.W. Hommes [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1992. – Vol. 116(4). – P. 279-284.
308. Summaria L. Relationship between postsurgical fibrinolytic parameters and deep vein thrombosis in surgical patients treated with compression devices / L. Summaria [et al.] // *AmSurg.* – 1988. – Vol. 54. – P. 156-160.
309. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial / M.B. Drakulovic, A. Torres, T.T. Bauer, J.M. Nicolas, S. Nogué, M. Ferrer // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354(9193). – P. 1851-1858.
310. Sweetland, S. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study / S. Sweetland [et al.] // *Bmj.* – 2009. – Vol. 339. – P. 45-83.
311. Taberner, D.A. Randomized study of adjusted versus fixed low dose heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in hip surgery / D.A. Taberner [et al.] // *Br J Surg.* – 1989. – Vol. 76(9). – P. 933-935.
312. Tamir, L. Sequential foot compression reduces lower limb swelling and pain after total knee arthroplasty / L. Tamir [et al.] // *J Arthroplasty.* – 1999. – Vol 14(3). – P. 333-338.
313. Taniguchi, S. Prevalence of venous thromboembolism in neurosurgical patients / S. Taniguchi [et al.] // *Heart Vessels.* – 2009. – Vol. 24(6). – P. 425-428.
314. Tarnay, T.J. Pneumatic calf compression, fibrinolysis, and the prevention of deep venous thrombosis / T.J. Tarnay [et al.] // *Surgery.* – 1980. – Vol. 88. – P. 489-496.
315. The effect of the position of the limb on venous impulse foot pumps / P. Fleming, P. Fitzgerald, A. Devitt [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 2000. – Vol. 82. – P. 433-434.
316. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro / M. Bhandari, J. Hirsh, J. Weitz [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1998. – Vol. 80. – P. 413-417.

317. The efficacy of a new stimulation technology to increase venous flow and prevent venous stasis / M. Griffin, A.N. Nicolaides, D. Bond, G. Geroulakos, E. Kalodiki // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2010. – Vol. 40(6). – P. 766-771.
318. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis / J.H. Scurr [et al.] // *Br J Surg.* – 1977. – Vol. 64(5). – P. 371-373.
319. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis / A.J. Comerota, V. Chouhan, R.N. Harada, L. Sun, J. Hosking, R. Veermansunemi, A.J. Jr. Comerota, D. Schlappy, A.K. Rao // *Ann Surg.* – 1997. – Vol. 226(3). – P. 306-313.
320. The influence of elastic stockings on deep venous hemodynamics / J.C. Mayberry [et al.] // *J Vasc Surg.* – 1991. – Vol. 13. – P. 91-99.
321. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis / A. Allan, J.T. Williams, J.P. Bolton [et al.] // *Br J Surg.* – 1983. – Vol. 70. – P. 172-174.
322. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study / D.N. Mohr [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2000. – Vol. 75(12). – P. 1249-1256.
323. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial / M. Dennis, G. Cranswick, A. Deary [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2010. – Vol. 153(9). – P. 553-562.
324. Thigh-length versus kneelength compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting / R.S. Loomba [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2012. – Vol. 23(2). – P. 168-171.
325. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators / G. Agnelli, P. Prandoni, M.G. Santamaria, P. Bagatella, A. Iorio, M. Bazzan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – P.165–169.
326. Thrombodinamics test reveals blood hypercoagulation at the background of standard pharmacoprophylaxis and predicts postoperative venous thrombosis in

- surgical patients at high risk / Lobastov K. [et al.] // *The Hungarian Journal of vascular diseases*. – 2015. – Vol. 2015/S. – P. 37.
327. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial / P.L. Chin, M.S. Amin, K.Y. Yang, S.J. Yeo, N.N. Lo // *J Orthop Surg (Hong Kong)*. – 2009. – Vol. 17(1). – P. 1-5.
328. Tollefsen, D. Heparin cofactor II: purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma / D. Tollefsen [et al.] // *J Biol Chem*. – 1982. – Vol. 257. – P. 2162-2169.
329. Törnngren, S. Concentrated or diluted heparin prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis / S. Törnngren [et al.] // *Acta Chir Scand*. – 1978. – Vol. 144. – P. 283-288.
330. Törnngren, S. Optimal regimen of low-dose heparin prophylaxis in gastrointestinal surgery / S. Törnngren [et al.] // *Acta Chir Scand*. – 1979. – Vol. 145(2). – P. 87-93.
331. Triplett, D.A. Lupus anticoagulant: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon / D.A. Triplett [et al.] // *Hematol Pathol*. – 1988. – Vol. 2. – P. 121-143.
332. Turpie A. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction / A. Turpie [et al.] // *N Engl J Med*. 1989. – Vol. 320. – P. 352-357.
333. Turpie, A.G. Double-blind randomised trial of ORG 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke / A.G. Turpie [et al.] // *Lancet*. – 1987. – Vol. 1. – P. 523-526.
334. Turpie, A.G. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control / A.G. Turpie [et al.] // *ArchInternMed*. – 1989. – Vol. 149. – P. 679-681.
335. Turpie, A.G. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf / A.G. Turpie [et al.] // *Neurology*. – 1977. – Vol. 27. – P. 435-438.

336. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin / H. Bounameaux, O. Huber, E. Khabiri [et al.] // *Arch Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 326-328.
337. Urbankova, J. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients / J. Urbankova [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94(6). – P. 1181-1185.
338. Venous emptying from the foot: influences of weight bearing, toe curls, electrical stimulation, passive compression, and posture / B.J. Broderick, G.J. Corley, F. Quondamatteo, P.P. Breen, J. Serrador, G. Ólaighin // *J Appl Physiol.* – 2010. – Vol. 109(4). – P. 1045-1052.
339. Venous hemodynamics during impulse foot pumping / L.A. Killewich [et al.] // *J Vasc Surg.* – 1995. – Vol. 22. – P. 598-605.
340. Venous stasis in the lower extremities / A.D. Mclachlin, J.A. Mclahlin, T.A. Jory, E.G. Rawling // *AnnSurg.* – 1960. – Vol. 152. – P. 678-685.
341. Venous thromboembolism prophylaxis methods in trauma and emergency surgery intensive care unit patients: low molecular weight heparin versus elastic stockings + intermittent pneumatic compression / K. Serin [et al.] // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2010. – Vol. 16(2). – P. 130-134.
342. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population / A. Khaldi [et al.] // *JNeurosurg.* – 2011. Vol. 114(1). – P. 40-46.
343. Virchow, I.V. Thrombose and Embolie. Gefässentzündung und septische Infection / I.V. Virchow // *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin Meidinger Sohn.* – Berlin, 1856. – P. 220-227.
344. VTE prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin / D.L. Clarke-Pearson, R.E. Coleman, I.S. Synan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1983. – Vol. 145. – P. 606-613.
345. Vuilleminot, A. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent: a pilot study in the setting of coronary

- angioplasty / A. Vuilleminot [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1999. – Vol. 81. – P. 214-220.
346. Ward, W.G. Simple, hybrid deep venous thrombosis/pulmonary embolus prophylaxis after total hip arthroplasty / W.G. Ward [et al.] // *J South Orthop Assoc.* – 1999. – Vol. 8(1). – P. 14-19.
347. Warkentin, T.E. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) / T.E. Warkentin // *Chest.* – 2008. – Vol. 133(suppl). – P. 340-380.
348. Warwick, D. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: a prospective, randomized trial / D. Warwick [et al.] // *J Bone Joint Surg Am.* – 1998. – Vol. 80. – P. 1158-1166.
349. Warwick, D. Measurement of femoral vein blood flow during total hip replacement: duplex ultrasound imaging with and without the use of a foot pump / D. Warwick [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 1994. – Vol. 76. – P. 918-921.
350. Weitz, J. Vasoflux, a new anticoagulant with a novel mechanism of action / J. Weitz [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 682-689.
351. Wells P.S. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism: a meta-analysis / P.S. Wells [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 67-72.
352. Wessler S. A distinction between the role of precursor and activated forms of clotting factors in the genesis of stasis thrombi / S. Wessler [et al.] // *Thromb Diath Haemorrh.* – 1967. – Vol. 18(1-2). – P. 12-23.
353. Wessler S. Experimental hypercoagulable state induced by factor X: comparison of the nonactivated and activated forms / S. Wessler [et al.] // *J Lab Clin Med.* – 1968. – Vol. 72(2). – P. 256-260.
354. Westrich, G.H. Venous haemodynamics after total knee arthroplasty: evaluation of active dorsal to plantar flexion and several mechanical compression devices / G.H. Westrich [et al.] // *JBoneJointSurgBr.* – 1998. – Vol. 80(6). – P. 1057-1066.

355. White, I.V. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus / I.V. White [et al.] // *J Vasc Surg.* – 1996. – Vol. 24. – P. 819-824.
356. White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism / R.H. White [et al.] // *Circulation.* – 2003. Vol. 107(23 Suppl 1). – P. I4-18.
357. Whitelaw, G.P. Evaluation of intermittent pneumatic compression devices / G.P. Whitelaw [et al.] // *Orthopedics.* – 2001. – Vol. 24(3). – P. 257-261.
358. Wiig, J.N. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery: multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran / J.N. Wiig [et al.] // *Eur J Surg.* – 1995. – Vol. 161. – P. 663-668.
359. Wille-Jorgensen, P. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial / P. Wille-Jorgensen [et al.] // *Br J Surg.* – 1985. – Vol. 72. – P. 579-581.
360. Williams, H.T. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin / H.T. Williams [et al.] // *Lancet.* – 1971. – Vol. 2(7731). – P. 950-952.
361. Wright, H.P. Effect of posture on venous velocity, measured with $^{24}\text{NaCl}$ / H.P. Wright [et al.] // *BrHeartJ.* – 1952. – Vol. 14(3). – P. 325-330.
362. Yin, E.T. Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X / E.T. Yin // *Biol Chem.* – 1971. – Vol. 246(11). – P. 3703-3711.
363. Young, E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds / E. Young // *Thromb Res.* – 2008. – Vol. 122(6). – P. 743-752.
364. Zhao, J.M. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement / J.M. Zhao [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 11. – CD009543.

Приложение А

Шкала Каприни



Клиническая больница №1 Управления делами Президента РФ
 Российский национальный исследовательский медицинский
 университет им. Н.И. Пирогова



Лист оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля	ФИО: Возраст: И/Б:
1 балл	2 балла
<ul style="list-style-type: none"> – Возраст 41-60 лет – Отек нижних конечностей – Варикозные вены – ИМТ > 25 кг/м² – Малое хирургическое вмешательство (менее 60 мин.) – Сепсис (давностью до 1 мес.) – Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес.) – Прием оральных контрацептивов – Гормонозаместительная терапия – Беременность и послеродовый период (до 1 мес.) 	<ul style="list-style-type: none"> – Возраст 61-74 года – Артроскопическая хирургия – Злокачественное новообразование – Лапароскопическое вмешательство (более 60 мин.) – Постельный режим более 72 часов – Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.) – Катетеризация центральных вен – Большое хирургическое вмешательство (более 60 мин.)
	3 балла

<ul style="list-style-type: none"> – В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥ 3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития – Острый инфаркт миокарда – Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес.) – Постельный режим у нехирургического пациента – Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе – Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе – ХОБЛ 	<ul style="list-style-type: none"> – Возраст старше 75 лет – Личный анамнез ВТЭО – Семейный анамнез ВТЭО – Мутация типа Лейден – Мутация протромбина 20210А – Гипергомоцистеинемия – Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – Повышенный уровень антител к кардиолипину – Волчаночный антикоагулянт 	
Другие факторы риска:	5 баллов	
Суммарное количество баллов:	<ul style="list-style-type: none"> – Инсульт (давностью до 1 мес.) – Множественная травма (давностью до 1 мес.) – Эндопротезирование крупных суставов – Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.) – Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.) 	
Баллы	Риск ВТЭО	Меры профилактики
0	Оч. низкий	– Ранняя активизация

1-2	Низкий	<ul style="list-style-type: none"> – Ранняя активизация – Эластичная компрессия нижних конечностей (18–21 мм.рт.ст.)
3-4	Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> – Ранняя активизация – Эластичная компрессия нижних конечностей (18–21 мм.рт.ст.) – НФГ: 2500 ЕД за 2 часа до операции, 2500 ЕД через 6-8 часов, далее 5000 ЕД 2 р/сут (п/к) или – НМГ: – Далтепарин 2500 ЕД за 2 часа до операции, далее 2500 ЕД 1 р/сут (п/к) или – Надропарин 0,3 мл за 2 часа до операции, далее 0,3 мл 1 р/д (п/к) или – Эноксапарин 20 мг за 2 часа (40 мг за 12 часов) до операции, далее по 20–40 мг 1 р/сут (п/к) или – Активные методы ускорения кровотока: ЭМС; ИПК
5-10	Высокий	<ul style="list-style-type: none"> – Ранняя активизация – Эластичная компрессия нижних конечностей (18–21 мм.рт.ст.) – НФГ: 5000ЕД за 2 часа до операции, 5000 ЕД через 6-8 часов, далее 5000 ЕД 3 р/сут (п/к) – НМГ: – Далтепарин 5000 ЕД за 12 часов до операции, далее 5000 ЕД 1 р/д (п/к) – Надропарин 0,3 мл за 2 часа до операции, далее 0,6 мл 1 р/д (п/к) – Эноксапарин 40 мг за 12 часов до операции, далее по 40 мг 1 р/сут (п/к)

		– Активные методы ускорения кровотока: ЭМС; ИПК (180 мин 3 р/сут)
≥ 11	Очень высокий	– Ранняя активизация – Эластичная компрессия (20-40 мм.рт.ст.) – НФГ в дозе 300 ЕД/кг/сут. (п/к) 3 р/сут.: 1-я инъекция за 2 часа до операции, 2-я инъекция через 4-6 часов после операции и далее – 3 р/сут. ИЛИ – Стандартные дозы НФГ или НМГ – Активные методы ускорения кровотока: ЭМС; ИПК (180 мин 3 р/сут)
Причина отказа от профилактики:		
ФИО врача:	Подпись:	Дата:

Основано на системе J.Каприни в модификации В.Баринова, К.Лобастова и В.Бояринцева

